

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑤

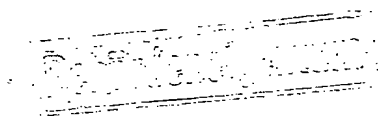
Int. Cl. 2:

A 61 K 9/00

⑯ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 J 3/00

DEUTSCHES PATENTAMT



DT 26 56 387 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 26 56 387

⑫

Aktenzeichen:

P 26 56 387.1

⑬

Anmeldetag:

13. 12. 76

⑭

Offenlegungstag:

30. 6. 77

⑳

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

15. 12. 75 USA 640608

15. 12. 75 USA 640609

15. 12. 75 USA 640610

15. 12. 75 USA 640612

15. 12. 75 USA 640651

15. 12. 75 USA 640652

15. 12. 75 USA 640653

15. 12. 75 USA 640654

15. 12. 75 USA 640655

15. 12. 75 USA 641068

⑤④

Bezeichnung:

Feste pharmazeutische Einheitsdosierungsform als Darreichungsform eines Medikaments sowie Verfahren und Anlage zu ihrer Herstellung

⑦①

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co AG, Basel (Schweiz)

⑦④

Vertreter:

Wuesthoff, F., Dr.-Ing.;
Pechmann, E. Frhr. von, Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Behrens, D., Dr.-Ing.;
Goetz, R., Dipl.-Ing. Dipl.-Wirtsch.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder:

Sturzenegger, August, Essex Falls;
Mlodozieniec, Arthur Roman, Montclair, N.J.;
Lipinsky, Edward Solomon, Columbus, Ohio;
Goldberg, Arthur H., Montclair; Gardner, William Elmore, Wyckoff;
Dabal, Dennis Joseph, Whippany; Williams, Joseph James;
Adams, Jim Mills; West Caldwell; White, Lawrence Samuel; Ramsey;
N.J.; Reif, Robert Bruce, Grove City, Ohio (V.St.A.)

DT 26 56 387 A 1

2656387

Patentansprüche

1. Feste pharmazeutische Einheitsdosierungsform, gekennzeichnet durch eine Mehrzahl von Lagen aus essbarem, therapeutisch unwirksamem Trägermaterial, wobei wenigstens eine der Lagen eine Zusammensetzung hat, die eine oder mehrere auf eine oder mehrere Oberflächen aufgebrachte Medikamente enthält, die Lagen des Trägermaterials so angeordnet sind, dass im wesentlichen kein Medikament auf eine äussere Oberfläche von ihnen aufgebracht ist und die mehrlagige Lagenanordnung so abgedichtet ist, dass das Medikament vollständig innen angeordnet ist.
2. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial eine polymere Zusammensetzung aufweist.
3. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die polymere Zusammensetzung einen oder mehrere organische film-bildende Bestandteile, einen oder mehrere Weichmacher sowie gegebenenfalls Modifikatoren enthält.
4. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als organische film-bildende Bestandteile natürlich oder chemisch abgewandelte Stärken oder Dextrine, Proteine, Cellulose-Derivate, Polysaccharide oder synthetische Stoffe verwendet werden.
5. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Protein Gelatine verwendet wird.
6. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Cellulose-Derivat Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxyäthylcellulose verwendet wird.

709826/1034

ORIGINAL INSPECTED

2656387

- 2.

7. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass als Polysaccharid Pectin, Acacia, Xanthin-Gummi, Guar-Gummi oder Algin verwendet wird.

8. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 3-7, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an organisch film-bildender Komponente 5-95% beträgt.

9. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an organisch film-bildender Komponente 40-90% beträgt.

10. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Weichmacher Glycerin, Polysorbate oder Gemische von gemischten Mono- und Diglyceriden von gesättigten Fettsäuren verwendet werden.

11. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Weichmacher 1 bis 60% beträgt.

12. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Weichmacher 10-50% beträgt.

13. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass als Modifikatoren Sprengmittel, Füllstoffe oder Steckstoffe verwendet werden.

14. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Sprengmittel verschiedene Typen von Stärke, Casein oder Gelatin verwendet werden.

15. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Sprengmittel bis zu 40% beträgt.

709826/1034

2656387

. 3.

16. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an Sprengmittel zwischen 5 und 20% beträgt.

17. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Füll- oder Streckstoffe Titandioxyd, Kreide, Kaolin, mikrokristalline Cellulose oder Calciumcarbonat verwendet wird.

18. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial eine papierartige Zusammensetzung aufweist.

19. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass die papierartige Zusammensetzung ein oder mehrere faserige Materialien und ein oder mehrere nicht faserige Modifikatoren enthält.

20. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass die papierartige Zusammensetzung

- a) zwischen 70 und 99 Gew.-% einer essbaren Faser,
- b) zwischen 1 und 30 Gew.-% eines essbaren Sprengmittels aus der Gruppe Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Guargummi,
- c) zwischen 0 und 5 Gew.-% eines essbaren Netzmittels

enthält.

21. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass in der papierartigen Zusammensetzung der Bestandteil a) in einer Menge zwischen 90 und 96 Gew.-%, der Bestandteil b) in einer Menge zwischen 4 und 10 Gew.-% und der Bestandteil c) in einer Menge zwischen 0 und 2 Gew.-% vorhanden ist.

709826/1034

2656387

• 4.

22. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass in der papierartigen Zusammensetzung der Bestandteil a) essbare Hartholzfaseren, essbare Weichholzfaseren oder Mischungen davon enthält.

23. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass in der papierartigen Zusammensetzung der Bestandteil b) Natriumcarboxymethylcellulose ist.

24. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass in der papierartigen Zusammensetzung der Bestandteil c) aus der Gruppe Polysorbat 80, Natriumlaurylsulfat und Dioctylnatriumsulfosuccinat gewählt ist.

25. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die papierartige Zusammensetzung zusätzlich ein oder mehrere essbare, nichtfaserige Modifikatoren enthält, die aus der Gruppe essbare Füllstoffe, Streckmittel, Trübungsmittel, Elektrolyte und Konservierungsmittel gewählt ist.

26. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 1-25, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung ein oder mehrere Medikamente enthält.

27. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung zwei oder mehr Medikamente enthält und die Medikamente in der mehrlagigen Anordnung durch wenigstens eine Lage getrennt ist.

28. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament ein Benzodiazepin ist.

29. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament Chlordiazepoxid ist.

709826/1034

2656387

.5.

30. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 26, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament Digoxin ist.

31. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 1-30, dadurch gekennzeichnet, dass die mehrlagige Anordnung ein Laminat ist.

32. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 1-30, dadurch gekennzeichnet, dass die mehrlagige Anordnung eine gewickelte Rolle ist.

33. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 1-30, dadurch gekennzeichnet, dass die mehrlagige Anordnung eine fächerförmige gefaltete Anordnung ist.

34. Einheitsdosierungsform nach einem der Ansprüche 1-25, dadurch gekennzeichnet, dass die Lagen des Trägermaterials in einem Stapel angeordnet sind und der Stapel der Lagen an den Rändern derart abgedichtet ist, dass das Medikament vollständig im Inneren angeordnet ist.

35. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 34, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei Lagen in dem Stapel des Trägermaterials aus einem warmverschweißbaren polymeren Material mit einem organischen film-bildenden Bestandteil und einem Weichmacher dafür bestehen und wenigstens eine Lage in dem Stapel des Trägermaterials aus einer Papierzusammensetzung mit einem oder mehreren faserigen Materialien und wenigstens einem nichtfaserigen Modifikator dafür besteht und die oberste und unterste Lage des Stapels aus polymerem Material bestehen, wobei zwischen jedem Paar Lagen aus polymerem Material in dem Stapel nicht mehr als sechs Lagen aus der Papierzusammensetzung angeordnet sind.

36. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, dass der nichtfaserige Modifikator in der Papierzusammensetzung einen organischen film-bildenden Bestandteil enthält.

709826/1034

• 6.

37. Einheitsdosierungsform nach Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, dass der film-bildende Bestandteil in dem polymeren Material und der Papierzusammensetzung aus der Gruppe Hydroxypropylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose gewählt ist.

38. Verfahren zum Herstellen von festen pharmazeutischen Einheitsdosierungsformen, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Medikamente auf ein therapeutisch unwirksames, essbares bandförmiges Trägermaterial aufgebracht werden, das ^{Trägermaterial} zu einer festengeometrischen Form vorbestimmter Gestalt verarbeitet wird, wobei das Medikament im wesentlichen innen angeordnet ist und die Form in eine Mehrzahl von Einheitsdosierungsformen teilbar ist, die geometrische Form in die Mehrzahl der Einheitsdosierungsformen vereinzelt wird und die Einheitsdosierungsformen so verschlossen werden, dass das Medikament vollständig innen angeordnet ist, wobei die genannten Arbeitsschritte wenigstens einen zerstörungsfreien Prüfvorgang enthalten können, der eine gleichmässige Qualität der Einheitsdosierungsformen sicherstellt.

39. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren in automatisierten Vorrichtungen im wesentlichen kontinuierlich durchgeführt wird.

40. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass der Verwendungsvorgang das übereinander Anordnen mehrerer Lagen enthält und der Vereinzelungsvorgang das gleichzeitige Schneiden mehrerer Einheitsdosierungsformen vorbestimmter Gestalt aus der mehrlagigen Anordnung enthält.

41. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass zur Bildung der mehrlagigen Anordnung zwischen etwa 30 und 60 Lagen verwendet werden.

7.

42. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Dosierungseinheiten verschlossen werden, indem während des Schneidevorgangs Hitze auf ihre Ränder aufgebracht wird, um sie wirksam zu verschliessen.

43. Verfahren nach Anspruch 40, dadurch gekennzeichnet, dass die Einheitsdosierungsformen verschlossen werden, indem sie mit einem essbaren, therapeutisch unwirksamen polymeren Material beschichtet werden.

44. Verfahren nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine der mehreren Lagen, die die mehrlagige Anordnung bilden, frei von Medikament ist.

45. Verfahren nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens zwei Lagen mit verschiedenen Medikamenten beladen sind und die mit verschiedenen Medikamenten beladenen Lagen in der mehrlagigen Anordnung derart angeordnet sind, daß wenigstens eine Lage so verläuft, daß sie alle die verschiedenen Medikamente trennt.

46. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auf das Band in trockener Form aufgebracht wird.

47. Verfahren nach Anspruch 46, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament gleichmässig mit einem therapeutisch unwirksamen, essbaren Gleitmittel vermischt wird.

48. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auf das Band durch elektrostatische Absetzung einer Pulverwolke aufgebracht wird.

49. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auf das Band durch Aufbringen einer Lösung oder Dispersion des Medikaments in einer geeigneten Flüssigkeit aufgebracht wird und die Flüssigkeit anschliessend entfernt wird.

709826/1034

2656387

-2-

50. Verfahren nach Anspruch 49, dadurch gekennzeichnet, dass die das Medikament enthaltende Lösung oder Dispersion auf das Band durch elektrostatischen Niederschlag eines Sprühstrahls aufgebracht wird.

51. Verfahren nach Anspruch 39, dadurch gekennzeichnet, dass ein zerstörungsfreier Prüfungsvorgang vorgesehen ist, der eine Stufe enthält, in der die Teilchengrösse und die Konzentration des auf das Band aufgetragenen Medikaments mittels Lichtstreuungstechnik angezeigt wird.

52. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass der Verarbeitungsvorgang das Querschneiden des beladenen Bandes zur Bildung im wesentlichen gleicher Längsstücke des beladenen Bandes enthält, von denen jedes in mehrere Einheitsdosierungsformen teilbar ist, das Wellen jedes Längsstückes des Bandes, um es in eine locker gewickelte Wicklung zu bringen, dichtes Wickeln der lockeren Wicklungen zur Bildung eines im wesentlichen festen Stabes und Querschneiden des Stabes zur Bildung mehrerer Einheitsdosierungsformen.

53. Verfahren nach Anspruch 38 und 52, dadurch gekennzeichnet, dass als therapeutisch unwirksames, essbares Trägermaterial ein zum Abdichten gegenüber Wasser geeignetes Material verwendet wird und dass beim Verschliessen der Stäbe die Wicklungen mit einer genügenden Wassermenge in Form eines feinen Strahls in Berührung kommen, damit sie angefeuchtet werden, und dass die Stäbe anschliessend getrocknet werden.

53. Verfahren nach Anspruch 38, 52 und 53, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufbringen des Wassers auf diejenige Stelle der Oberfläche des Stabes begrenzt ist, an der das Verschliessen erforderlich ist.

54. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass zur Verarbeitung die Bildung eines Stapels von Trägermaterial gehört, von denen wenigstens auf eines das Medikament

709826/1034

9.

aufgebracht ist, dass das Durchtrennen des Stapels zu seiner Vereinzelung in Einheitsdosierungsformen und das gleichzeitige Aufbringen von Wärme und Druck während des Trennvorgangs zum Verschliessen nur der Ränder der Einheitsdosierungsformen geschieht, wodurch das Medikament vollständig im Inneren aufgenommen ist, und dass das Verfahren wenigstens einen zerstörungsfreien Prüfvorgang enthält, um eine gleichmässige Qualität der Einheitsdosierungsformen sicherzustellen.

55. Verfahren nach Anspruch 54, dadurch gekennzeichnet, dass der Stapel von Trägermaterial wenigstens zwei Lagen an Trägermaterial enthält, das aus einem warmverschweissbaren polymeren Stoff mit einem organischen film-bildenden Bestandteil und einem Weichmacher dafür besteht, und wenigstens eine Lage eine Papierzusammensetzung enthält, die ein oder mehrere faserige Materialien und wenigstens einen nichtfaserigen Modifikator dafür enthält, wobei die oberste und unterste Lage des Stapels aus polymerem Material bestehen, mit der Bedingung, dass nicht mehr als sechs Bänder aus der Papierzusammensetzung zwischen jedem Paar Bänder aus polymerem Stoff im Stapel angeordnet sind und die auf den Stapel der Bänder während des Trennvorgangs aufgebrachte Wärme und der aufgebrachte Druck ausreichen, damit sich die polymeren Bänder verformen und die Ränder sämtlicher zwischenliegender Lagen der Bänder aus der Papierzusammensetzung abdichten.

56. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, dass ein kontinuierlicher Stapel mehrerer Lagen an Trägermaterial gebildet und dass der Stapel zur Verdichtung und zur Verformung in eine kontinuierliche, stabartige, erste geometrische Form mit Druck beaufschlagt wird und dass die geometrische Form in die Mehrzahl Einheitsdosierungsformen vereinzelt wird und die Einheitsdosierungsformen verschlossen werden, um das Medikament vollständig in ihrem Inneren aufzunehmen, wobei zu den Arbeitsvorgängen wenigstens ein zerstörungsfreier Prüfvorgang gehört, der eine einheitliche Qualität der Einheitsdosierungsformen gewährleistet.

709826/1034

2656387

-10-

57. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass zum Vereinzelungsvorgang ein gleichmässiges, quererfolgendes Einkerbten der stabartigen ersten geometrischen Form und danach ein Durchtrennen der geometrischen Form an den Einkerbungen zur Herstellung von Einheitsdosierungsformen gehört.

58. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass zum Vereinzelungsvorgang ein Längsschneider der stabartigen ersten geometrischen Form zum Erzeugen mehrerer kontinuierlicher geometrischer Formen, von denen jede in eine Mehrzahl Einheitsdosierungsformen teilbar ist, und ein anschließendes Querschneiden jeder der mehreren kontinuierlichen geometrischen Formen in gleichmässigen Abständen gehört, um die einzelnen Einheitsdosierungsformen zu bilden.

59. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass zum Vereinzelungsvorgang ein Querschneiden der stabartigen ersten geometrischen Form in gleichmässigen Abständen zum Erzeugen mehrerer geometrischer Formen, von denen jede in mehrere Einheitsdosierungsformen teilbar ist, und danach ein Längsschneiden der Formen gehört, um die einzelnen Einheitsdosierungsformen auszubilden.

60. Verfahren nach Anspruch 56, dadurch gekennzeichnet, dass der kontinuierliche Stapel mehrerer Lagen an Trägermaterial durch Laminieren mehrerer Lagen gebildet wird, die derart angeordnet sind, dass ihre oberste und ihre unterste Oberfläche frei von Medikament ist.

61. Verfahren nach Anspruch 38 zum Herstellen essbarer Lagen an Trägermaterial, die sich zur Herstellung fester pharmazeutischer Einheitsdosierungsformen eignen, dadurch gekennzeichnet, dass ein Papierband aus einem ersten Stoff hergestellt wird, der zwischen 70 und 99 Gew.-% einer essbaren Faser in einer geeigneten flüchtigen Flüssigkeit enthält, und dass vor dem Entfernen der Flüssigkeit dem Band ein zweiter Stoff zugefügt wird, der eine Lösung zwischen etwa 1 und etwa 30 Gew.-%

709826/1034

eines essbaren Sprengmittels aus der Gruppe Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Guargummi und zwischen etwa 0 und etwa 5 Gew.-% eines essbaren Netzmittels in einer geeigneten Flüssigkeit enthält, und dass danach die Flüssigkeiten entfernt werden, wobei die Gewichtsprocente auf das fertige Bandmaterial bezogen sind.

62. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass die erste Zusammensetzung zwischen etwa 90 und etwa 96 Gew.-% der Faser enthält und die zweite Zusammensetzung eine Lösung aus etwa 4 und etwa 10 Gew.-% des essbaren Sprengmittels und zwischen etwa 0 und etwa 2 Gew.-% des essbaren Netzmittels enthält.

63. Verfahren nach Anspruch 61, dadurch gekennzeichnet, dass die Flüssigkeiten in der ersten und der zweiten Zusammensetzung die gleichen sind.

64. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß zum Verfahren eine fächerartige Faltung einer kontinuierlichen Trägeranordnung mit wenigstens einem Paar Lagen, deren sich gegenüberliegende Oberflächen mit Medikament beladen sind und ein Beaufschlagen des Stapels mit Druck gehört, damit er verdichtet und in eine kontinuierliche stabartige geometrische Form gebracht wird.

.12.

65. Verfahren nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass die Einheitsdosierungsformen verschlossen und vereinzelt werden, indem

- a) sie in Aussparungen geeigneter Grösse innerhalb eines endlosen Trägermaterialstreifens angeordnet werden, der aus therapeutisch unwirksamem, essbarem Material besteht,
- b) der Streifen zwischen zwei Endlosbändern angeordnet wird, die aus therapeutisch unwirksamem, essbarem Material bestehen, und die Bänder mit dem die Einheitsdosierungsform enthaltenden Streifen verbunden werden, wodurch eine Sandwich-Struktur entsteht, die die Einheitsdosierungsformen vollständig in ihrem Inneren enthält, und
- c) die Sandwich-Struktur zwischen den Aussparungen des Streifens quer derart durchtrennt wird, dass das Freiliegen jedwelchen Teils der Einheitsdosierungsformen vermieden wird.

66. Verfahren nach Anspruch 65, dadurch gekennzeichnet, dass das Streifen eine Dicke gleich oder grösser als x und nicht grösser als y aufweist, wobei x etwa die Hälfte der Dicke der Einheitsdosierungsformen und y etwa die Dicke der Einheitsdosierungsformen ist.

67. Verfahren nach Anspruch 64, dadurch gekennzeichnet, dass die Einheitsdosierungsformen abgedichtet und vereinzelt werden, indem

- a) sie in Aussparungen von geeigneter Grösse innerhalb eines Endlosstreifens angeordnet werden, der aus therapeutisch unwirksamem, essbarem Material besteht, und anfänglich mit einem ersten endlosen Band ohne Aussparungen verbunden ist, das aus therapeutisch unwirksamem, essbarem Material besteht und mit dem Bandstreifen, welcher die Aussparungen aufweist,

709826/1034

• 13.

- vergleichbare Abmessungen hat, so dass diese Aussparungen in mit Boden versehenen Behälter zur Aufnahme der Einheitsdosierungsformen geformt werden,
- b) der offene Bereich der Behälter mit einem Bereich eines zweiten endlosen Bandes ohne Aussparungen bedeckt wird, der aus therapeutisch unwirksamen, essbarem Material besteht,
 - c) das zweite Band mit den Behältern dicht verbunden wird, wodurch die Einheitsdosierungsformen vollständig im Inneren aufgenommen werden, und
 - d) der geschlossene Streifen zwischen den Aussparungen derart querdurchtrennt wird, dass ein Freiliegen jedwelcher Teile der Einheitsdosierungsformen vermieden wird.

68. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß zum Verfahren das Aufbringen geeigneter Markierungen auf die Einheitsdosierungsformen gehört, das vor der Beendigung des Verschliessens der Einheitsdosierungsformen geschieht.

69. Verfahren nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufbringen der Markierungen auf die Trägermaterialien vorgenommen wird, bevor Medikamente aufgebracht werden.

14.

70. Verfahren nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufbringen der Markierungen gleichzeitig mit dem Vereinzeln geschieht.

71. Verfahren nach Anspruch 68, dadurch gekennzeichnet, dass das Aufbringen der Markierungen gleichzeitig mit dem Verschliessen geschieht.

72. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß das unbedeckte Trägermaterial bezüglich seiner physischen Unversehrtheit geprüft und quantifiziert wird.

73. Verfahren nach Anspruch 72, dadurch gekennzeichnet, dass bei dem Prüfen und Quantifizieren monochromatische Lichtenergie auf das Trägermaterial trifft und die vom Trägermaterial erhaltene Energie in Transmission mit einem Photodetektor ausgewertet wird.

74. Verfahren nach Anspruch 72, dadurch gekennzeichnet, dass beim Prüfen und Quantifizieren monochromatische Lichtenergie auf das Trägermaterial trifft und die vom Band erhaltene Energie in Reflektion mit einem Photodetektor ausgewertet wird.

• 15 •

75. Verfahren nach Anspruch 74, dadurch gekennzeichnet, dass die auftreffende Energie elektronisch über das Trägermaterial geleitet wird.

76. Verfahren nach Anspruch 72, dadurch gekennzeichnet, dass beim Prüfen und Quantifizieren ein elektrisches Ausgangssignal zum Zählen der Anzahl von Fehlern und zum Bestimmen von derer Grösse und Verteilung auf dem Trägermaterial erzeugt wird.

77. Verfahren nach Anspruch 73, dadurch gekennzeichnet, dass beim Prüfen und Quantifizieren eine unter hoher Geschwindigkeit erfolgende Parallel-Muster-Inspektion quer zur relativen Bewegungsrichtung des Trägermaterials erfolgt.

78. Verfahren nach Anspruch 38, dadurch gekennzeichnet, daß der wenigstens eine Prüfvorgang on-line erfolgt und dabei die Massendicke des Trägermaterials vor und nach der Beladung mit Medikament durch Bestimmen der Absorption von durch das Trägermaterial hindurchtretenden β -Strahlen oder Röntgen-Strahlen bestimmt wird.

79. Verfahren nach Anspruch 78, dadurch gekennzeichnet, dass die Bestimmung der Absorption nach Beladen des Trägermaterials mit Medikament erfolgt und dass dabei niederenergie-

- 16 -

tische Röntgen-Strahlen durch das beladene Trägermaterial hindurchgerichtet werden, wobei das Energiespektrum eine Spitze entsprechend der Absorptionskante der in dem Medikament enthaltenen Atome aufweist.

80. Verfahren nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, dass das Medikament auf das Trägermaterial als Lösung oder Dispersion in einer geeigneten Flüssigkeit aufgebracht wird, wobei die Flüssigkeit anschliessend entfernt wird und die Bestimmung der Absorption vor oder nach der Entfernung der Flüssigkeit erfolgt.

81. Verfahren nach Anspruch 38 zum Herstellen fester pharmazeutischer Einheitsdosierungen, dadurch gekennzeichnet, dass ein oder mehrere Medikamente auf ein therapeutisch unwirksames, essbares Trägermaterial geladen werden, dass aus dem Trägermaterial eine feste geometrische Form vorbestimmter Abmessungen hergestellt wird, die das Medikament im wesentlichen in ihrem Inneren enthält und in eine Mehrzahl von Einheitsdosierungsformen teilbar ist, dass die geometrische Form in die Mehrzahl Einheitsdosierungsformen vereinzelt wird und die Einheitsdosierungsformen verschlossen werden, damit das Medikament vollständig in ihrem Inneren enthalten ist, und dass das Verfahren wenigstens einen zerstörungsfreien Prüfvorgang enthält, der eine gleichmässige Qualität der Einheitsdosierungsformen sicherstellt, On-line erfolgt und bei dem die Konzentration des auf das Trägermaterial geladenen Medikaments durch molekulare Fluoreszenz oder Röntgenstrahl-Fluoreszenz erfolgt.

82. Anwendung der Verfahren gemäss Ansprüchen 38-81 zur Herstellung einer Einheitsdosierungsform gemäss einem der Ansprüche 1-37.

83. Einheitsdosierungsform gemäss einem der Ansprüche 1-37 sofern nach einem der Ansprüche 38-81 hergestellt.

. 13.

2656387

84. Anlage zum Herstellen fester pharmazeutischer Einheitsdosierungsformen, gekennzeichnet durch

- a) eine erste Einrichtung (10) zum Herstellen eines Trägermaterials aus essbarem, therapeutisch unwirksamem Material,
- b) eine zweite Einrichtung (14;24) zur Aufnahme des Trägermaterials und zum Beladen des Trägermaterials mit wenigstens einem Medikament,
- c) eine dritte Einrichtung (16) zur Aufnahme des beladenen Trägermaterials und seiner Verarbeitung zu einer festen geometrischen Form vorbestimmter Abmessungen, wobei das Medikament im wesentlichen innen angeordnet ist und die Form in eine Mehrzahl Einheitsdosierungsformen teilbar ist,
- d) eine vierte Einrichtung (17), die die geometrische Form aufnimmt und in eine Mehrzahl Einheitsdosierungsformen vereinzelt,
- e) eine fünfte Einrichtung (18;28), die die Einheitsdosierungsformen aufnimmt, sie verschliesst und dabei das Medikament vollständig innen anordnet,
- f) eine Einrichtung (15;21,25) für eine zerstörungsfreie on-line-Prüfung wenigstens eines Produktes gemäss Einrichtungen 1-5, um dadurch eine gleichmässige Qualität der Einheitsdosierungsformen sicherzustellen.

85. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Stapeln mehrerer Lagen von Trägermaterial und eine Vorrichtung zum Verarbeiten des Stapels zu einer mehrlagigen Anordnung mit fester geometrischer Form enthält, und dass die vierte Einrichtung eine Vorrichtung zum gleichzeitigen Bilden mehrerer Einheitsdosierungsformen vorbestimmter Gestalt aus der mehrlagigen Anordnung enthält.

86. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Einrichtung und die fünfte Einrichtung eine integrale Baugruppe bilden, in der im wesentlichen gleichzeitig

709826/1034

das Vereinzeln und Abdichten erfolgt.

87. Anlage nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass die fünfte Einrichtung eine Vorrichtung zum Aufbringen von Wärme auf die Ränder der Dosierungsformen während des Schneidvorgangs enthält.

88. Vorrichtung nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Einrichtung eine Vorrichtung zum Aufbringen des Medikaments in trockener Form enthält.

89. Anlage nach Anspruch 88, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung eine Vorrichtung zum elektrostatischen Niederschlagen einer Pulverwolke enthält.

90. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die zweite Einrichtung eine Vorrichtung zum Aufbringen einer Lösung oder Dispersion des Medikaments in einer geeigneten Flüssigkeit auf das Trägermaterial und eine Vorrichtung zum Entfernen der Flüssigkeit enthält.

91. Anlage nach Anspruch 90, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung eine Vorrichtung zum elektrostatischen Niederschlagen eines Sprühstrahls enthält.

92. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum zerstörungsfreien Prüfen eine mit Hilfe der Lichtstreutechnik arbeitende Vorrichtung zum Anzeigen der Teilchengröße und der Konzentration des auf das Trägermaterial geladenen Medikaments enthält.

93. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, dass die dritte Einrichtung

- a) eine Vorrichtung⁽⁶⁴⁾ zum Querschneiden des beladenen Trägermaterials⁽⁶¹⁾ zur Bildung im wesentlichen einheitlicher Längsstücke des beladenen Trägermaterials, von

denen jede in mehrere Einheitsdosierungsformen teilbar ist,

2656387

- b) eine Vorrichtung zum Wellen (65) jedes Längenstückes zur Bildung einer locker gewickelten Wicklung und
- c) eine Vorrichtung (66,67) zum dichten Wickeln der lockeren Wicklungen zur Bildung eines im wesentlichen festen Stabes enthält,

und dass die vierte Einrichtung (69) den Stab zur Bildung einer Mehrzahl von Einheitsdosierungsformen quer schneidet.

94. Anlage nach Anspruch 84 und 93, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Aufbringen einer vorbestimmten Wassermenge auf den Stab enthält, die derart angeordnet ist, dass das Wasser nur auf den nachlaufenden Rand des Streifens aufgebracht wird, und weiter eine Vorrichtung zum Entfernen des Wassers enthält, wodurch der Stab längsverschlossen wird.

95. Anlage nach Anspruch 94, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum Aufbringen von Wasser auf den Stab ein poröses Kissen aufweist.

96. Anlage nach Anspruch 94, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum Aufbringen von Wasser auf den Stab eine Übertragungswalzenbaugruppe aufweist.

97. Anlage nach Anspruch 94, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum Aufbringen von Wasser auf den Stab eine poröse Platte aufweist.

98. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Bilden eines Stapels aus mehreren Lagen aus Trägermaterial enthält und

709826/1034

die vierte Einrichtung , die den Stapel der Lagen empfängt und ihn in eine Vielzahl Einheitsdosierungsformen vereinzelt und die Einheitsdosierungsformen gleichzeitig verschließt und das Medikament vollständig in deren Innérem anordnet, die fünfte Einrichtung als integrale Baugruppe (75) zum Schneiden von Einheitsdosierungsformen vorbestimmter Gestalt aus dem Stapel und zum Aufbringen von Hitze und Druck auf den Stapel zum Verschließen nur der Ränder der Einheitsdosierungsformen enthält.

99. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Erzeugen eines kontinuierlichen Stapels mehrerer Lagen von Trägermaterial und eine Vorrichtung zum Verdichten und Formen des Stapels in eine kontinuierliche, stabartige erste geometrische Form aufweist.

100. Anlage nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Einrichtung eine Vorrichtung (82) zum gleichmässigen Querkerben der ersten geometrischen Form und eine Vorrichtung zum Durchtrennen der ersten geometrischen Form an den Kerben enthält, um die Einheitsdosierungsformen herzustellen.

101. Anlage nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Einrichtung eine Vorrichtung zum Längsschneiden der ersten geometrischen Form enthält, um mehrere kontinuierliche geometrische Formen auszubilden, von denen jede in mehrere Dosierungsformen teilbar ist, und eine Vorrichtung zum Querschneiden jeder der mehreren kontinuierlichen geometrischen Formen in gleichmässigen Abständen aufweist, um einzelne Dosierungsformen herzustellen.

102. Anlage nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Einrichtung eine Vorrichtung zum Querschneiden der ersten geometrischen Form in gleichmässigen Abständen zum Erzeugen mehrerer geometrischer Formen, von denen jede in mehrere Dosierungsformen teilbar ist, und eine Vorrichtung zum Längsschneiden der Formen aufweist, um einzelne Dosierungsformen herzustellen.

- 21.

103. Anlage nach Anspruch 99, dadurch gekennzeichnet, dass die Vorrichtung zum Bilden eines kontinuierlichen Stapels mehrerer Lagen an Trägermaterial eine Vorrichtung (81) zum Laminieren der Lagen enthält.

104. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Bilden eines kontinuierlichen Stapels mehrerer Lagen des Trägermaterials durch fächerartiges Falten einer kontinuierlichen Struktur mit wenigstens einem Paar Lagen, deren sich gegenüberliegende Oberflächen mit Medikament beladen sind, und eine Vorrichtung zum Verdichten und Umformen des Stapels in eine kontinuierliche stabartige geometrische Form enthält.

105. Anlage nach Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Bilden der kontinuierlichen Trägermaterialstruktur durch Falten eines einseitig mit Medikament beladenen Trägermaterials enthält, so dass das Medikament dann im Inneren angeordnet ist.

106. Anlage nach Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass die dritte Einrichtung eine Vorrichtung zum Bilden der kontinuierlichen Trägermaterialstruktur durch übereinander Anordnen wenigstens eines Paares von Lagen enthält, die einseitig mit Medikament beladen sind und so angeordnet sind, dass ihre beladenen Oberflächen sich gegenüber liegen.

107. Anlage nach Anspruch 104, dadurch gekennzeichnet, dass die fünfte Einrichtung enthält:

- a) eine Vorrichtung zum Anordnen der Einheitsdosierungsformen in Aussparungen geeigneter Grösse in einem endlosen Streifen (92) aus essbarem Trägermaterial,
- b) eine Vorrichtung zum Anordnen des Streifens zwischen endlosen Lagen (93) bestehend aus essbarem Trägermaterial, um eine sandwich-artige Struktur zu bilden,

709826/1034

- c) eine Vorrichtung zum Verschliessen der sandwich-artigen Struktur, um dadurch die Einheitsdosierungsformen vollständig in deren Innerem anzuordnen, und
- d) eine Vorrichtung zum Durchtrennen der sandwich-artigen Struktur zwischen den Aussparungen, so dass ein Freiliegen jedwelchen Teils der Einheitsdosierungsformen vermieden ist.

108. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Prüfeinrichtung eine sechste Einrichtung (11) zum Auswerten und Quantifizieren der physischen Unversehrtheit des unbedeckten Trägermaterials enthält, die eine Vorrichtung zum Erzeugen eines monochromatischen schmalen Lichtstrahls zur kontinuierlichen Beleuchtung des Trägermaterials in vorbestimmter Weise mit Lichtenergie, eine elektronische Steuervorrichtung zur Steuerung der lichterzeugenden Vorrichtung und eine Photodetektorvorrichtung zum Empfang der vom Trägermaterial erhaltenen Lichtenergie enthält.

109. Anlage nach Anspruch 108, dadurch gekennzeichnet, dass die sechste Einrichtung weiterhin eine an die Photodetektorvorrichtung angeschlossene Vorrichtung zum Zählen der Anzahl der Fehler des Trägermaterials und zum Bestimmen von deren Grösse und Verteilung enthält.

110. Anlage nach Anspruch 108, dadurch gekennzeichnet, dass die Photodetektorvorrichtung einen quer zur Bewegungsrichtung des Trägermaterials angeordneten parallelen Strahl von Photodetektorbaugruppen aufweist, wobei jede Photodetektorbaugruppe mit einer Schwelleneinrichtung und einer digitalen Logik versehen ist.

111. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Prüfeinrichtung eine siebte Einrichtung (21,25) zum Bestimmen der Dicke des Trägermaterials vor und nach dessen Beladen mit Medikament enthält.

112. Anlage nach Anspruch 111, dadurch gekennzeichnet, dass die siebte Einrichtung zum Prüfen der physischen Dicke ein paralleles Muster von quer zur Bewegungsrichtung des Trägermaterials angebrachten und das Trägermaterial berührenden Abtastvorrichtungen und eine Mehrzahl von Wandlern aufweist, von denen jeweils einer einer Abtastvorrichtung zugeordnet ist und die Lage der Abtastvorrichtung kontinuierlich elektronisch aufnimmt.

113. Anlage nach Anspruch 111, dadurch gekennzeichnet, dass die siebte Einrichtung zum Prüfen der Massendicke eine Vorrichtung zum Erzeugen von auf das Trägermaterial auftreffender β -Strahlen- oder Röntgen-Energie und eine β -Strahlen- oder Röntgen-Strahlen-Messvorrichtung aufweist, die relativ zum Trägermaterial und der auftreffenden Energie angeordnet ist und die Absorption der Energie durch das Trägermaterial misst.

114. Anlage nach Anspruch 84, dadurch gekennzeichnet, daß die Prüfeinrichtung eine achte Einrichtung zum Bestimmen der Konzentration des auf das Trägermaterial geladenen Medikaments aufweist, die eine Vorrichtung zum Erzeugen von Anregungsstrahlung im ultravioletten oder sichtbaren Bereich des Spektrums zum Auftreffen auf das beladene Trägermaterial und eine Vorrichtung zum Bestimmen der Fluoreszenz des Medikaments enthält.

115. Anwendung der Anlagen, gemäß Ansprüche 84-114 in den Verfahren gemäß Ansprüchen 38-83 zur Herstellung einer Einheitsdosierungsform gemäß einem der Ansprüche 1-37.

DR. ING. F. WUESTHOFF
DR. E. v. PECHMANN
DR. ING. D. BEHRENS
DIPL. ING. R. GOETZ
PATENTANWÄLTE

8 MÜNCHEN 80
SCHWEIGERSTRASSE 2
TELEFON (039) 66 23 51
TELEX 5 24 070 2656387
TELEGRAMME:
PROTECTPATENT MÜNCHEN

1A-48 682

- 24.

B e s c h r e i b u n g

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Basel/Schweiz

betreffend

Feste pharmazeutische Einheitsdosierungsform als
Darreichungsform eines Medikaments sowie Verfahren
und Anlage zu ihrer Herstellung

Die bisher in der pharmazeutischen Industrie bekannten, oral eingenommenen, festen Einheitsdosierungsformen sind in zwei grundsätzliche Formen unterteilbar, nämlich Tabletten und Kapseln. Sowohl bei Tabeletten als auch bei Kapseln ist ein breites Spektrum bekannt, beispielsweise solche, die den Eingeweiden entsprechend beschichtet sind, damit sie sich im intestinalen Trakt auflösen, solche, die mittels verschiedener Mechanismen sich während einer langen Zeitdauer auflösen, aufschäumende Formen und so weiter. Insgesamt weisen solche herkömmlichen festen oralen Dosierungsformen zahlreiche Nachteile auf.

Zunächst liegt ein Nachteil herkömmlicher, fester, oraler Einheitsdosierungsformen darin, daß sie mehrere, verschiedene, dem aktiven Bestandteil zugemischte Substanzen enthalten, die als "therapeutisch unwirksame oder nichttoxische, pharmazeutische Zusatzstoffe" bezeichnet werden. Solche Stoffe oder Materialien gehören zu den bekannten Kategorien wie Verdünnungsmittel, Extraktionsmittel, Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel, Stabilisatoren,

709826/1034

- 2 -
- 25 -

Puffer, Konservierungsmittel und so weiter. Es ist zwar bekannt, daß diese Stoffe bei der Zubereitung pharmazeutischer Mischungen unerläßlich sind, ihre Verwendung bringt aber dennoch Probleme bezüglich der Kosten der endgültigen Form und des Gewichts der Dosierungseinheit und so weiter. Zusätzlich muß jedes Zusatzmaterial vor seiner Verwendung bezüglich möglicher Unverträglichkeiten mit den vorhandenen Medikamenten geprüft werden. Desweiteren können bestimmte dieser Materialien, beispielsweise Gleitmittel, zu Problemen bezüglich der Bio-Verfügbarkeit des aktiven Bestandteils führen. Auch muß das Vorhandensein dieser Materialien bei analytischen Verfahren berücksichtigt werden, mit denen die Wirksamkeit usw. der fertigen Dosierungsform geprüft wird.

Ein zweiter wichtiger Nachteil der bekannten oralen Einheitsdosierungsformen liegt darin, daß die Einheitsdosierungsform bei ihrer Prüfung zerstört werden muß, wodurch nur ein kleiner Prozentsatz der tatsächlich hergestellten Formen geprüft werden kann. Es ist bekannt, daß die Dosierungsformen einer Charge merklich voneinander abweichen können, weil die mittlere Abweichung innerhalb jeder Charge bezüglich Dosierung, Eigenschaften usw. durch Analyse einer relativ kleinen Anzahl von Proben bestimmt wird.

Das Chargen- bzw. Batch-Konzept selbst bedeutet einen Nachteil herkömmlicher oraler, fester Dosierungsformen bezüglich der Wirtschaftlichkeit der Batch-Konstruktion, der Steuerung und der Prüfung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, pharmazeutische Einheitsdosierungsformen zu schaffen, denen die genannten Nachteile nicht anhaften, die insbesondere bei hoher Wirksamkeit wirtschaftlich herstellbar sind und eine einfache Qualitätskontrolle ermöglichen.

Diese Aufgabe wird mit festen, primär für orale Einnahme vorgesehenen Einheitsdosierungsformen gelöst, die mit hoher Geschwindigkeit in großer Zahl herstellbar sind und denen, weil sie durch ein in der pharmazeutischen Industrie einzigartiges Verfahren hergestellt werden, nicht die oben aufgeführten Nachteile gegenwärtig zur Verfügung stehen der fester oraler Dosierungsformen, d.h. Tabletten und Kapseln, aufweisen. Dieses Verfahren weist insbesondere folgende Vorteile auf:

709826/1034

Es beseitigt die Notwendigkeit mit einzelnen Chargen zu arbeiten, wie sie bisher erforderlich sind; es ermöglicht eine kontinuierliche On-line-Prüfung bezüglich der Wirksamkeit sowie eine On-line-Prüfung der Dosierungsformen bei ihrer Herstellung; es eliminiert im wesentlichen die Notwendigkeit konventionelle pharmazeutische Zusatzstoffe den Medikamenten zuzumischen mit der Ausnahme von Gleitmitteln, die erforderlich sein können, um das Fließverhalten von Pulvern zu verbessern und/oder von anderen Materialien, die für die Produkteigenschaften vorteilhaft sind; es erlaubt die Herstellung pharmazeutisch vorteilhafter Einheitsdosierungsformen, die so aufgebaut sein können, daß sie das Medikament in jedwelcher gewünschten Rate freigeben, und mit denen eine Freigaberate erzielbar ist, die über der herkömmlicher Tabletten und Kapseln liegt. Insgesamt gewährleisten die erfindungsgemäßen Dosierungsformen, daß ein größerer Prozentsatz einer genauer bemessenen Menge an medizinisch wirksamer Substanz zu einer genauer kontrollierten Zeit nach der Einnahme zur Verfügung steht als es bei herkömmlichen, im Handel erhältlichen Einheiten der Fall ist.

Die erfindungsgemäßen oralen Einheitsdosierungsformen sind in vielerlei Hinsicht vorteilhaft. Wohl der wichtigste Vorteil liegt darin, daß sie durch On-line-Verfahren während ihrer unter hoher Geschwindigkeit erfolgenden, im wesentlichen automatisierten Herstellung genau bezüglich ihrer Qualität geprüft werden. Ein zusätzlicher Vorteil der erfindungsgemäßen Dosierungsformen liegt darin, daß das in ihnen enthaltene Medikament bei einer Vielzahl von Dosierungseinheiten mit außerordentlicher Gleichmäßigkeit für die Absorption freigegeben wird. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Dosierungseinheiten so aufgebaut sein, daß ihre Auflösung bzw. medizinische Wirksamkeit innerhalb einer kürzeren Zeitdauer nach der Aufnahme einsetzt als dies mit herkömmlichen festen, oralen Dosierungsformen, wie Tabletten und Kapseln möglich ist. Die erfindungsgemäßen Dosierungseinheiten haben somit sowohl bezüglich ihres Gehaltes an Medikament als auch bezüglich der Freigabe des Medikaments zur Absorption hervorragende Eigenschaften.

Aus dem Stand der Technik sind folgende Veröffentlichungen erwähnenswert, die sich mit festen, von herkömmlichen Tabletten unterscheidbaren Dosierungsformen beschäftigen. Die US-PS 3 444 858 beschreibt

709826/1034

- 4 -

. 27.

eine für die Einnahme von Medikamenten durch den Mund bestimmte Form, die einen Streifen aus gelatineartigem Material aufweist, der das Medikament enthält. Der Streifen ist in einzelne Abschnitte unterteilt, von denen jeder mit dem nächsten durch leicht abreißbare Bänder bzw. Verbindungen verbunden ist. Im Gebrauch wird ein Abschnitt vom Streifen abgetrennt und in den Mund geschoben.

Eine zweite erwähnenswerte Veröffentlichung ist ein Artikel im New England Journal of Medicine, Vol. 289, No. 10 pp. 533-5 (1973).

Dieser Artikel beschreibt eine Vorrichtung, mit der Frauen in der Volksrepublik China in großem Maßstab ein Arzneimittel zur Geburtenkontrolle zugänglich gemacht wurde. Bei diesem Verfahren wird ein gefärbtes Blatt wasserlöslichen Carboxymethylcellulosepapiers mit einer Lösung aus Stoffen mit Progesteronen und Östrogenen behandelt. Das Blatt wird dann perforiert und in Streifen geschnitten. Das Medikament wird als ein Streifen von 22 "Quadraten" verpackt, die vom Streifen abgerissen werden und täglich eingenommen werden. Dieses Verfahren verbirgt das Medikament nicht in der endgültigen Dosierungsform und hat somit den Nachteil, daß, sobald die Packung geöffnet ist, das Medikament verunreinigt und/oder inaktiviert werden kann. Desweiteren können die perforierten Streifen wegen der nichtvollständigen Vereinzelung ungleichmäßig an den Perforationen abgerissen werden, was zu einer ungleichmäßigen Dosierung führen kann.

Schließlich sei auf die US-PS 3 625 214 hingewiesen, die eine Dosierungsform beschreibt, die für eine gesteuerte, d.h. ständig aufrechterhaltene Freigabe von Medikamenten verwendet wird. Diese Dosierungsform besteht im wesentlichen aus einer ein Medikament enthaltenden Matrix, die auf ein Substrat geschichtet ist, das dann spiralig zu einer Rolle zusammengewickelt wird. Nach der Einnahme wird das Medikament durch den allmählichen Abbau der äußeren Substratlagen und durch Diffusion von den Seiten her, an denen sich freiliegendes Medikament befindet, freigegeben. In der US-PS 3 625 214 finden sich keine Angaben darüber, ob die Dosierungsformen sich für die Herstellung in großer Stückzahl eignen. Desweiteren finden sich keine Angaben darüber, wie die Dosierungsformen in die Form

709826/1034

pharmazeutisch einwandfreier fertiger Produkte gebracht werden können.

In deutlichem Unterschied zu den Lehren der genannten Veröffentlichungen sind die neuartigen, festen erfindungsgemäßen Dosierungsformen vollständig vereinzelt, eignen sich für eine zerstörungsfreie, on-line-erfolgende analytische Prüfung während der pharmazeutischen Herstellung in großer Stückzahl, sind im wesentlichen frei von pharmazeutischen Zusatzmaterialien, die sich ungünstig auf ihre Eigenschaften auswirken können, enthalten kein freiliegendes Medikament und haben eine ausgezeichnete Konsistenz bezüglich der Freigabe des Medikaments, was ihre Wirksamkeit vergrößert.

Die erfindungsgemäßen festen Einheitsdosierungsformen, die in erster Linie zur oralen Einnahme bestimmt sind, enthalten ein essbares Trägermaterial in Form eines Bandes aus Papier und/oder polymeren Stoffen, auf das oder zumindest teilweise auf das ein oder mehrere Medikamente aufgebracht sind, die im wesentlichen keine mit ihnen vermischte pharmazeutische Zusatzstoffe enthalten. Das Band wird in eine einnehmbare, pharmazeutisch und kosmetisch annehmbare Gestalt gebracht und derart verschlossen, daß kein Medikament freiliegt. Die Einheitsdosierungsformen werden in mit hoher Geschwindigkeit erfolgreicher pharmazeutischer Herstellungstechnik hergestellt, wobei in bestimmten Fällen neue Vorrichtungen verwendet werden. Der Herstellungsprozeß enthält eine Vorrichtung zur zerstörungsfreien On-line-Prüfung der Dosierungsformen, um die Menge des auf das Band vor seiner Verarbeitung aufgetragenen Medikaments festzustellen und dadurch die Wirksamkeit der fertigen Dosierungseinheiten durch physikalische Parameter zu prüfen.

Wie sich aus dem Vorstehenden ergibt, beschäftigt sich die Erfindung mit festen Einheitsdosierungsformen, die in erster Linie zur oralen Einnahme bestimmt sind und die gegenüber herkömmlichen oralen Dosierungsformen wie Tabletten und Kapseln mehrere Vorteile aufweisen. Zunächst sind die erfindungsgemäßen Dosierungsformen im wesentlichen frei von pharmazeutischen Zusatzstoffen, was zur Kostensparung bei Rohstoffen sowie bei der Herstellung führt und mögliche Unverträglichkeiten ausschaltet, die durch solche Zusatzstoffe verursacht sind. Hier muß der Unterschied zwischen den erfindungsgemäßen Bändern

709826/1034

-29-

die als Zusatzstoff betrachtet werden können, und Materialien gemacht werden, wie Füllstoffe, Bindemittel und ähnliches, die in herkömmlichen festen Dosierungsformen dem Medikament zugemischt sind.

Zweitens entfällt, da die erfindungsgemäßen festen Einheitsdosierungsformen kontinuierlich hergestellt werden und on-line zerstörungsfrei analytisch geprüft werden, das Erfordernis der chargenweisen Herstellung, wie sie derzeit bekannt ist, wodurch merkliche Kosten gespart werden und die Qualitätskontrolle bezüglich der fertigen Dosierungseinheiten erheblich verbessert wird. Dadurch, daß bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Dosierungsformen eine Vorrichtung vorgesehen ist, mit der Information von einer Prüfstation unmittelbar auf die vorhergehenden Herstellungsvorgänge rückübertragen werden kann, sind On-line-Korrekturen und Einstellungen möglich. Eine solche Vorrichtung erleichtert die Entnahme nur weniger Dosierungseinheiten aus irgendeiner Vielzahl, die als eine Herstellungsmenge bzw. -Richtlinie dient. Die Auswahl und das Entfernen solch kleiner Mengen Dosierungsformen schaltet auf diese Weise ein "Vergiften des Rohres" aus und bietet sowohl einen großen wirtschaftlichen Vorteil gegenüber herkömmlichen pharmazeutischen Herstellungsverfahren als auch eine bessere Qualitätskontrolle insbesondere bezüglich des Gehalts an aktivem Bestandteil in den fertigen Dosierungsformen. Normalerweise werden die erfindungsgemäßen Dosierungsformen durch Zeitmengenverfahren hergestellt, d.h. eine "Menge" an Dosierungsformen bildet eine zwischen zwei Zeitpunkten hergestellte Anzahl. Dieses Konzept ist in der pharmazeutischen Industrie einzigartig. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß bei jeglicher pharmazeutischer Herstellung ein gewisses Maß an nichtzerstörungsfreier Prüfung notwendig ist, um die Eigenschaften des fertigen Produktes zu prüfen. Eine solche Prüfung aber ist bei den erfindungsgemäßen Verfahren in einem erheblich geringerem Ausmaß nötig als bei herkömmlichen Herstellungsverfahren. Wichtiger ist aber ist die Tatsache, daß solche nichtzerstörungsfreie Vorgänge, d.h. Eigenschaftsauswertungen, on-line mit einer Informationsrückkopplung durchgeführt werden, was zu den oben bezüglich der zerstörungsfreien Verfahren ausgeführten Vorteilen führt.

709826/1034

- 7 -

• 30 •

Drittens sind die erfindungsgemäßen oralen Dosierungsformen bezüglich ihres Aussehens, ihrer Gestalt, ihrer Textur usw. von herkömmlichen Tabletten und Kapseln deutlich unterscheidbar, wodurch sie leicht identifiziert werden können. Die on-line-erfolgenden, zerstörungsfreien Prüfvorgänge und die kontinuierlichen Herstellungsvorgänge der Erfindung ermöglichen eine On-line-Verpackung der erfindungsgemäßen Einheitsdosierungsformen in einzelne Behälter wie beispielsweise durchsichtige Kunststoffstreifen oder Blisterpackungen, wodurch Kosten bei der Handhabung und Ausrüstung gespart werden.

Viertens können mit den erfindungsgemäßen fertigen Dosierungsformen ohne weiteres enge Spezifikationen bezüglich der Größe, Gestalt, dem Freisetzen von Medikament usw. erfüllt werden, weil die Herstellung der Dosierungsformen sehr genau erfolgt, d.h. das Medikament gleichmäßig auf das Band aufgebracht wird, die fertigen Einheiten genau geformt werden und das Band genau die erwünschten Eigenschaften hat. Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen weisen ausgezeichnete Stabilität auf. Sie können auch solche Medikamente enthalten, die durch Feuchtigkeit ungünstig beeinflusst werden, weil in bestimmten Durchführungsformen der Erfindung das Medikament auf das Band durch elektrostatischen Niederschlag aufgebracht wird, wodurch Feuchtigkeit, die den Ablauf einer ungünstigen Reaktion verursachen könnte, fast vollständig vermieden werden kann. Auch können, wenn die erfindungsgemäßen Dosierungsformen aus einer Übereinanderanordnung von Bandlagen hergestellt werden, solche Medikamente auf alternierende Bandlagen aufgebracht werden, die Pharmazeuten als chemisch inkompatibel bekannt sind. Somit kann eine solche Kombination wirksam stabilisiert werden, ohne daß die Notwendigkeit besteht, zu wirtschaftlich unvorteilhaften Maßnahmen zu greifen, wie der Beschichtung einer oder mehrerer solcher inkompatibler Substanzen mit einem isolierenden Material, dem Zumischen von stabilisierenden Zusatzmaterialien zu solchen Medikamenten, dem Einbau solcher Medikamente in getrennte Tablettenschichten, die dann zusammengepreßt werden und ähnliches. Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen sind durch eine oder beide der genannten Maßnahmen für schäumende Formulierungen verwendbar,

nämlich das elektrostatische Aufbringen eines Medikaments auf das Band als trockenes Pulver und die alternierende Anordnung möglicherweise inkompatibler Medikamente zwischen Lagen einer Schichtanordnung.

Die erfindungsgemäßen festen oralen Dosierungsformen zeichnen sich weiterhin dadurch aus, daß das in ihnen enthaltene Medikament völlig innerhalb der Dosierungsform enthalten ist, wobei in den meisten Fällen auf die fertige Dosierungsform keine Beschichtung als solche aufgebracht ist. Dies stellt einen zusätzlichen wirtschaftlichen Vorteil der erfindungsgemäßen Dosierungsformen gegenüber herkömmlichen Tabletten dar, die beschichtet werden müssen, damit das Medikament im Inneren aufgenommen ist.

Die erfindungsgemäß hergestellten Dosierungsformen sind zwar in erster Linie zur oralen Einnahme bestimmt, sie eignen sich aber auch für rektale und/oder vaginale Anwendung. Zur Herstellung von Dosierungsformen gewünschter Gestalt und Form können die Abmessungen des Bandes sowie die Herstellungsverfahren in geeigneter Weise abgeändert werden. Eine gewünschte Freigabe des Medikaments kann durch gewisse Abänderungen der Zusammensetzung des Bandes bzw. des Bandmaterials erzielt werden. Versuche haben gezeigt, daß rektale und vaginale Anwendung der erfindungsgemäßen festen Dosierungsformen zu keinen lokalen Reizungen führt.

Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen können so formuliert oder "konstruiert" werden, daß jedes erwünschte Freigabeverhalten einschließlich der verzögerten Freigabe erzielt wird. Unabhängig von den jeweiligen Freigabeeigenschaften zeichnen sich die erfindungsgemäßen Dosierungseinheiten durch eine bemerkenswerte Gleichmäßigkeit der Freigabe einer großen Anzahl von Dosierungseinheiten, beispielsweise 10 000 oder mehr, aus. Eine Veränderung der Freigaberate kann erfindungsgemäß durch Veränderung einer Anzahl von Faktoren erzielt werden, beispielsweise der Dicke des Bandes, der Zusammensetzung des Bandes, dem Vorhandensein einer Umhüllung oder äußeren Abdichtung am fertigen Band oder seiner Zusammensetzung, wie dicht das Band hergestellt bzw. zusammengelegt ist und ähnliches. Zum Beispiel löst sich eine Bandzusammensetzung

32.

mit viel Natriumcarboxymethylcellulose normalerweise in Magenflüssigkeiten langsam auf. Dosierungsformen, die aus solchen Bändern durch fächerförmiges Falten hergestellt sind, wie weiter unten beschrieben, öffnen sich oder entfalten sich bei Berührung mit Magenflüssigkeit, wodurch das auf ihre innere Flächen aufbrachte Medikament schnell freigesetzt wird, und zwar schneller als bei herkömmlichen Tabletten und Kapseln. Wenn eine solche fächerförmig gefaltete Dosierungsform aber an den gefalteten Rändern mit einer Substanz wie beispielsweise Äthylcellulose, Celluloseacetat, Phthalat oder Zein, die ihre Öffnung in Magenflüssigkeiten verhindern, verschlossen wird, wird das Medikament durch allmählichen Abbau des Bandes zugänglich, was zu einer ständigen, unterstützten bzw. aufrechterhaltenen Freigabe führt. Weil mit den erfindungsgemäßen Dosierungsformen ein Freisetzen des Medikaments mit gegenüber herkömmlichen festen Dosierungsformen, wie Tabletten und Kapseln, größere Geschwindigkeit möglich ist, werden Ausführungsformen der Erfindung mit einer solch schnellen Freigabe bevorzugt.

Die Erfindung wird im folgenden anhand schematischer Zeichnungen beispielsweise und mit weiteren Einzelheiten erläutert.

Es stellen dar:

Fig. 1 ein Blockschaltbild der gesamten Herstellung mit den Stellen der On-line-Prüfung,

Fig. 2 eine Anlage zur Herstellung gemäß Fig. 1,

Fig. 3 eine Vorrichtung zum Durchführen der engen Wicklung bei der Herstellung der Dosierungsform,

Fig. 4, 4A u. 5 die Drehform- und Schichtungstechnik der Herstellung der Dosierungsform,

Fig. 6A bis 6D die Fertigbearbeitung und den Verschluß bei der Herstellung der Dosierungsformen durch fächerförmige Faltung, und

Fig. 7 und 8 Kurven zur Darstellung der Freigabe des aktiven Bestandteils bei erfindungsgemäßen Dosierungsformen im Vergleich mit einer herkömmlichen festen Dosierungsform, hier einer Kapsel.

Das Band

Die zum Ablagern des Medikaments erfindungsgemäß verwendeten Bänder müssen zahlreiche physikalische und chemische Kriterien erfüllen, damit sie für die Durchführung der Erfindung verwendbar sind. Diese Kriterien können kurz wie folgt zusammengefaßt werden:

Das Band muß nicht-toxisch und eßbar sein und darf im Mund kein ungünstiges "Gefühl" hervorrufen. Zusätzlich muß sich das Band vorzugsweise in Körperflüssigkeiten und/oder Enzymen selbst abbauen oder darin zersetzbar sein. Das Band kann jedoch aus nicht-zersetzbarem Material sein, das vom Körper leicht ausgeschieden wird. Vorzugsweise ist das Band hydrophil und in Wasser leicht auflösbar. Diese Eigenschaften dürfen durch den pH-Wert der Magenflüssigkeit nicht ungünstig beeinflusst werden, sondern sollen dadurch vorteilhafterweise begünstigt werden. Das Band muß für auf es aufgebrauchtes Medikament völlig neutral sein und darf bei Berührung mit Magenflüssigkeit keine Substanz freisetzen, die eine in situ Inkompatibilität mit den Medikament^{en} herbeiführen würde;

Das Band muß über längere Zeitdauern hinweg bei erhöhten Temperaturen und feuchter Umgebung stabil sein und muß ein schlechtes Medium für das Wachsen von Mikroorganismen sein;

Das Band muß annehmbare Widerstandseigenschaften haben, so daß pulverförmiges Medikament (das im allgemeinen dielektrische Eigenschaften hat) durch elektrostatischen Niederschlag auf ihm abgesetzt werden kann;

Das Band muß einwandfrei bearbeitbar sein und geeignete mechanische Eigenschaften haben, d.h. es muß genügend elastisch sein, damit es zu einer dünnen Folie (zwischen 0,025 und 0,25 mm Dicke) gezogen oder geformt werden kann, es muß eine gute Zugfestigkeit und Reißfestigkeit haben und es muß eine annehmbare Falthaltbarkeit haben, wenn es bestimmten Herstellungsverfahren standhalten muß, wie weiter unten erläutert;

- 14 -

34.

Die Bandoberfläche muß die weiter unten beschriebenen analytischen On-line-Verfahren gestatten, muß mit pulverförmigem Medikament beschichtbar sein und es festhalten, das elektrostatisch oder auf andere Weise auf es aufgebracht ist, und muß sich für das Bedrucken eignen;

Das Band muß durch bekannte flüssige oder mit Hitze arbeitende Verschließverfahren in einfacher Weise verschließbar sein. Das Verschließen bzw. Abdichten aber muß bereits bei einer Feuchtigkeit und einer Wärme erfolgen, die das in der Dosierungsform enthaltene Medikament nicht ungünstig beeinflusst. Zusätzlich muß das Band einen ausreichenden Entflammwiderstand haben, damit solche Verschließvorgänge möglich sind.

In bestimmten Fällen muß das Band ein "Gedächtnis" aufweisen, d.h. es muß ein genügendes Rückstellvermögen haben, damit es bei Berührung mit Magenflüssigkeiten den Herstellvorgang schnell umkehrt und sich "öffnet", wodurch das Medikament zur Absorption freigegeben wird. Mit "Öffnen" ist beispielsweise gemeint, daß sich die Dosierungsform, wenn sie durch fächerförmiges Falten hergestellt ist, wie ein Balg öffnet, und wenn sie durch enges Wickeln hergestellt ist, sich entwickelt usw.;

Schließlich muß das Band weitere Eigenschaften aufweisen, beispielsweise annehmbaren Geschmack und Geruch haben, Eigenschaften, die der Fachmann der nachfolgenden Beschreibung entnimmt.

Wie oben ausgeführt, sind die erfindungsgemäß verwendeten Bänder vorzugsweise wasserlöslich oder in Wasser dispergierbar. Es gibt zwei grundsätzliche Mechanismen, durch die die erfindungsgemäßen Bänder so aufgebaut werden, daß sie sich in Berührung mit Wasser oder Magenflüssigkeit selbst zerstören. Zuerst kann das Band Teilchen aus Substanzen, wie beispielsweise Kasein, Gelatine und ähnliches enthalten, die bei Berührung mit Wasser anschwellen, wodurch das Band zerreißt oder bricht. Zweitens kann das Bandmaterial wasserlösliche und unlösliche Bestandteile enthalten. Bei Berührung mit Wasser haben die löslichen Bestandteile eines solchen Materials

709826/1034

ORIGINAL INSPECTED

- 12 -

- 35 -

das Bestreben in Lösung zu gehen, während die unlöslichen Bestandteile das Bestreben haben, sich abzuscheiden, wodurch das Band bricht. Der letztere Mechanismus des Bandbruches ist nicht so schnell wie der erstere. Beispiele geeigneter wasserlöslicher Bestandteile sind Methylcellulose und ähnliches. Beispiele nichtwasserlöslicher Bestandteile sind Äthylcellulose und ähnliches.

Die Bandformulierung bzw. -materialien, die zur Herstellung der neuen Dosierungsformen verwendet werden, sind zwei grundsätzlich verschiedene Typen, polymeres Material und Papier.

Die polymeren Formulierungen enthalten im allgemeinen:

- a) ein oder mehrere organische Filmbildner,
- b) ein oder mehrere Weichmacher,
- c) Modifikatoren, d.h. weitere willkürliche Bestandteile mit bestimmten Formulierungen, wie Sprengmittel, Streckmittel und ähnliches,
- d) ein oder mehrere flüchtige Lösungsmittel.

Die Papierzusammensetzungen enthalten im allgemeinen:

- a) ein oder mehrere faserige Materialien,
- b) ein oder mehrere nicht-faserige Modifikatoren, d.h. andere, willkürliche Bestandteile mit bestimmten Formulierungen, wie ein oder mehrere organische Filmbildner, Netzmittel, Streckmittel und ähnliches,
- c) ein flüchtiges Lösungsmittel.

Der filmformende Bestandteil der polymeren Bänder enthält einen oder eine Mischung aus bekannten, nicht giftigen, organischen Filmbildnern, wie beispielsweise natürliche und chemisch modifizierte Stärke und Dextrine, Proteine, wie Gelatine, Cellulosederivate, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxyäthylcellulose und ähnliches, andere Polysaccharide, wie Pectin, Acacie, Xanthingummi, Guar gummi, Algin und ähnliches, Kunststoffe wie Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol und ähnliches. Bevorzugte Filmbildner sind Hydroxypropylcellulose und Natriumcarboxymethyl-

709826/1034

ORIGINAL INSPECTED

-36.

cellulose. Die Konzentration des filmbildenden Bestandteils in dem polymeren Band ist zwar nicht kritisch, bevorzugt ist eine Konzentration zwischen etwa 5 und etwa 95 Gew.-%, am meisten bevorzugt zwischen etwa 40 und etwa 90 Gew.-%.

Die genannten Filmbildenden Substanzen sind auch Beispiele der filmbildenden Substanzen der Papierbandformulierungen. Bevorzugte Filmbildner der Papierbandformulierungen sind ebenfalls Hydroxypropylcellulose und Natriumcarboxymethylcellulose. Die Konzentration des filmbildenden Bestandteils in den Papierbandformulierungen ist ebenfalls nicht kritisch. Wenn ein solcher Bestandteil aber als Bindemittel oder Spreng- bzw. Lösemittel für das faserige Material dient, sollte er etwa 40 Gew.-% nicht übersteigen, vorzugsweise zwischen etwa 2 und etwa 20 Gew.-% und am bevorzugtesten zwischen etwa 4 und 10 Gew.-% liegen.

Der faserige Bestandteil der Papierbandformulierungen kann jedwelche im Handel erhältliche natürliche oder künstliche Faser sein, die sich in Versuchen als nicht-toxisch erwiesen hat. Beispiele solcher Fasern sind Baumwolle, Leinen, Cellulose, synthetisch veränderte Cellulose, Rayon (geschütztes Warenzeichen), texturiertes pflanzliches Protein, Collagen und ähnliches.

Um die erforderliche Bearbeitbarkeit und mechanische Eigenschaften zu erhalten, enthalten die in der Praxis der Erfindung verwendeten polymeren Bänder eine wirksame Menge eines weichmachenden Bestandteils. Ein solcher Bestandteil kann ein oder mehrere Angehörige der pharmazeutischen Industrie bekannten Weichmacher enthalten, beispielsweise Glycerin, Polysorbate, beispielsweise Polysorbat 80, Polysorbat 60, bestimmte Mischungen von Mono- und Di-Glyceriden gesättigter Fettsäuren und ähnliches. Bevorzugt sind solche Weichmacher in einer Menge zwischen etwa 1 und 60 Gew.-%, vorzugsweise zwischen etwa 10 und 50 Gew.-% des Bandmaterials vorhanden.

Sowohl Polymere als auch Papierbänder können ein oder mehrere in der Papierindustrie allgemein bekannte Sprengmittel enthalten, wie beispielsweise verschiedene Arten Stärke, Kasein, Gelatine und ähnliches. Die erfindungsgemäßen Bänder sollten zwischen etwa 0 und 40 Gew.-%, vorzugsweise zwischen etwa 5 und 20 Gew.-% Sprengmittel

709826/1034

je nach Bandzusammensetzung enthalten.

Desweiteren können die Formulierungen beider Bandtypen ein oder mehrere Füllmittel oder Streckmittel enthalten, wie sie allgemein bekannt sind. Solche Bestandteile enthalten beispielsweise trüb-machende Füllmittel, wie Titandioxyd, Kalk, Kaolin und ähnliches, mikrokristalline Cellulose, Calciumcarbonat und ähnliches. Einige der aufgeführten Bestandteile können mehr als eine Funktion haben und fallen daher unter mehr als eine der oben aufgeführten Kategorien. Beispielsweise kann Calciumcarbonat sowohl als Trübungsmittel als auch als Dispersionsmittel wirken, bestimmte Stärken können als Bindemittel und als Sprengmittel wirken, usw.

Zusätzlich können sowohl die Polymer- als auch die Papierformulierungen ein oder mehrere modifizierende Bestandteile enthalten, die die elektrischen, mechanischen, optischen oder permeativen Eigenschaften der daraus hergestellten Bänder beeinflussen. Beispiele solcher Bestandteile enthalten einen Elektrolyten, wie beispielsweise Natriumchlorid, Kaliumchlorid und ähnliches, oberflächenaktive Agentien, wie Dioctylnatriumsulfosuccinat und ähnliches. Die Bänder können auch Bestandteile, wie pharmazeutisch zulässige Färbemittel, Konservierungsmittel und ähnliches enthalten.

Schließlich enthalten beide Typen Bandformulierungen meistens ein flüchtiges Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, bestimmte organische Lösungsmittel, beispielsweise Äthylalkohol oder Kombinationen solcher Lösungsmittel, beispielsweise eine Mischung aus Alkohol und Wasser, die während der Herstellung des Bandes entfernt wird.

Spezielle Beispiele von erfindungsgemäßen Bandzusammensetzungen bzw. -materialien sind im folgenden angegeben.

Polymere Filme bzw. Bänder, die sich in wässriger Umgebung aufgrund von Schwellmitteln selbst zerstören, sind folgende:

38.

	<u>Bestandteil</u>	<u>Gew.-%</u>
I	Hydroxypropylmethylcellulose	45,69
	Acacia	19,44
	Gelatine, extra fein, löslich gemacht	32,08
	Diöctylnatriumsulfosuccinat, 75 % wässrige Lösung	0,09
	Titandioxyd	1,94
	Lecithin	0,75
		<u>100</u>
II	Gereinigte Stärke	33,06
	Carboxymethylcellulose	33,06
	Propylenglycol	33,06
	Natriumbenzoat	0,55
	Sorbinsäure	0,28
		<u>100</u>
III	Hydroxypropylmethylcellulose	55,19
	Celluloseacetatphthalat	2,99
	Kornstärke	28,66
	Propylenglycol	9,87
	Titandioxyd	1,52
	Diöctylnatriumsulfosuccinat	1,52
	Lecithin	0,25
		<u>100</u>
IV	Hydroxypropylmethylcellulose	64,00
	Celluloseacetatphthalat	3,10
	Calciumcarbonat	21,74
	Propylenglycol	9,06
	Titandioxyd	0,91
	Diöctylnatriumsulfosuccinat	0,91
	Lecithin	0,30
		<u>100</u>

709826/1034

Die Formulierungen I bis IV sind durch Hitze und Druck dicht- bzw. verschließbar. Die Formulierung IV zerstört sich aufgrund des Vorhandenseins von unlöslichen polymeren Agentien in wässriger Umgebung selbst.

Bevorzugte erfindungsgemäße Papierformulierungen enthalten zwischen etwa 70 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise zwischen etwa 90 und 96 Gew.-% Faser, beispielsweise Hartholz- oder Weichholzfaser oder Mischungen davon, zwischen etwa 1 und etwa 30 Gew.-%, vorzugsweise zwischen etwa 4 und 10 Gew.-% eines Sprengmittels, das aus der Gruppe Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon und Guar gummi gewählt ist, und zwischen etwa 0 und 5 Gew.-%, vorzugsweise zwischen etwa 0 und 2 Gew.-% eines Netzmittels, beispielsweise Polysorbat 80, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Natriumlaurylsulfat und ähnliches, wobei die Fähigkeit der genannten Substanzen als Sprengmittel in Papierformulierungen zu funktionieren, aufgrund der Tatsache als unerwartet bezeichnet wird, daß, wenn Mitglieder der Gruppe bei der Papierherstellung verwendet werden, sie in verschiedenen Mengen vorhanden sind und eine verschiedene Funktion erfüllen. Beispielsweise ist Natriumcarboxymethylcellulose, wo sie bisher zur Papierherstellung verwendet worden ist, in geringen Mengen, d.h. 0,1 Gew.-% oder weniger als Unterstützung beim Dispergieren der Fasern bei der Papierbildung verwendet worden. Im Gegensatz dazu hat sich herausgestellt, daß, wenn Natriumcarboxymethylcellulose oder die anderen oben aufgeführten Substanzen in großer Menge, d.h. bis zu 30 Gew.-%, nach Bildung des Papierbandes, aber während es noch naß ist, zugefügt werden, als Sprengmittel wirken, wobei die Zeit der Zugabe dieser Substanzen für ihre Funktion als Sprengmittel kritisch ist. Die Sprengmittel werden als eine Lösung vorzugsweise dem Lösungsmittel zugesetzt, das zur Herstellung des Papierbandes verwendet wird. Es hat sich herausgestellt, daß die oben genannten Sprengmittel, wenn sie dem Band wie beschrieben zugesetzt werden, die Fasern bedecken. Wenn die fertige Dosierungsform mit Wasser in Berührung kommt, schwillt das Sprengmittel an und zwingt somit die Fasern, das Band zu zerreißen. Die Netzmittel wirken, wenn vorhanden, derart, daß sie das Eindringen von Wasser zu dem Sprengmittel unterstützen und auf diese Weise das Zerreißen des Bandes fördern.

709826/1034

Die erfindungsgemäß verwendeten Bänder werden auf herkömmliche Weise hergestellt, beispielsweise wie es in der Papierherstellungs- und Filmherstellungsindustrie üblich ist. Beispielsweise können die polymeren Bänder auf ein geeignetes Substrat, beispielsweise Mylar, Edelstahl, Trennpapier und ähnliches gegossen werden. Die Bänder werden dann getrocknet, beispielsweise in einem Zugluftofen. Die Temperatur der trockenen Luft und die Dauer der Trockenzeit hängen von der Natur des verwendeten Lösungsmittels, wie bekannt, ab. Die meisten der hier relevanten Folien aber werden bei Temperaturen zwischen etwa 25° und 105°, vorzugsweise zwischen etwa 60° und 90°C getrocknet.

Ein zweites Verfahren der Herstellung polymerer Bänder ist ein herkömmliches Extrusionsverfahren. Dieses Verfahren wird bei Bändern bevorzugt, bei denen der filmbildende Bestandteil eine modifizierte Lebensmittelstärke, Hydroxypropylcellulose oder ein anderes extrudierbares Polymer ist. Die mechanischen Einzelheiten des Extrusionsprozesses, beispielsweise die verwendete Vorrichtung, die Extrusionskraft, die Form und die Temperatur der Öffnung werden als dem Fachmann bekannt betrachtet und können in bekannter Weise verändert werden, um die im folgenden beschriebenen physikalischen Eigenschaften der Bänder zu erhalten.

Die erfindungsgemäßen Papierbänder werden unter Verwendung herkömmlicher Papierherstellungsmaschinen hergestellt, beispielsweise auf Fourdrinier-Papiermaschinen. In allen Fällen aber muß das Band sowohl bezüglich seiner Dicke als auch bezüglich seiner Breite gleichmäßig sein. Die Bänder sind zwischen etwa 1 und etwa 10 mils (etwa 0,03 bis etwa 0,3 mm), vorzugsweise zwischen etwa 1,5 bis 4,5 mils (etwa 0,038 bis etwa 0,123 mm) dick. Eine normale Breite dieser Bänder liegt bei 12 inch (30 cm), obwohl die Breite des Bandes in der Praxis der Erfindung nicht besonders kritisch ist. Das Band kann in jeder Länge hergestellt werden. Weil die erfindungsgemäß hergestellten Dosierungsformen sehr gut für die Herstellung mit hoher Geschwindigkeit geeignet sind, sollten die Bänder aber in großen Mengen hergestellt werden, beispielsweise 15 000 fuß (4 575 m) oder mehr können sie auf Kernen oder Spulen gespeichert werden.

Bezugnehmend auf Fig. 1 stellt ein Block 10 die Bandherstellung aus oben genannten Formulierungen dar. Bei der Herstellung oder kurz danach wird das Band geprüft (Block 11 in Fig. 1) wobei verschiedene Prüfungen gänzlich oder zum Teil automatisch durchgeführt werden, um die Unversehrtheit des Bandes zu gewährleisten, wie weiter unten genauer erläutert werden wird. Die Prüfungen des Bandes können bei der Bildung des Bandes oder an einer geeigneten späteren Stelle durch Vorrichtungen stattfinden, die mit der Bandherstellvorrichtung zusammenwirken oder durch andere Geräte, und können an jedem anderen Ort durchgeführt werden.

Der auf das Band aufzubringende aktive Bestandteil wird hergestellt und zum Gebrauch in Behältern aufbewahrt, wie in Fig. 2 insgesamt mit 22 bezeichnet, wobei die Fig. 2 stark schematisiert die verschiedenen Vorrichtungen zum Durchführen der in Fig. 1 dargestellten Schritte zeigt. Der vorbereitete aktive Bestandteil wird einer in Fig. 2 insgesamt mit 23 bezeichneten Anordnung zugeführt, wo die Größenverminderung der Teilchen des aktiven Bestandteils und ihre Prüfung erfolgt, wie in Fig. 1 mit 12 bezeichnet. Dieser Arbeitsschritt wird im weiteren genauer beschrieben; mit dem Schritt 13 und der Vorrichtung 23 soll eine gleichmäßige Strömung herbeigeführt werden, damit ein genaues und gleichmäßiges Aufbringen (Block 14 in Fig. 1) des aktiven Bestandteils auf das Band möglich ist, was in Fig. 2 mit 24 bezeichnet ist. Es sei darauf hingewiesen, daß die in Fig. 2 als Beispiel dargestellte Anlage sich auf das Aufbringen von trockenem, teilchenförmigem Material auf das Band in trockenem Zustand bezieht. Die Erfindung schließt ebenso eine naße Ablagerung des aktiven Bestandteils auf dem Band ein. Mit 21 ist in Fig. 2 derjenige Teil der Erfindung dargestellt, in dem das Band für die spätere Verwendung vorbereitet und gelagert wird, d.h. in der die Bandprüfung (Stufe 11 in Fig. 1) durchgeführt wird, beispielsweise wenn das Band von der Speicherrolle 20 abgezogen wird. Diese Prüfung kann vor dem Aufwickeln und Lagern des Bandes erfolgen oder kann zusätzlich erfolgen, wie in Fig. 2 mit 21 bezeichnet. Die Einzelheiten der Bandprüfung werden weiter unten genauer beschrieben.

Die Prüfung des unbeschichteten Bandes in der Prüfeinrichtung 21 kann auf verschiedene Weisen erfolgen. Löcher, Flecken und die physische Unversehrtheit des Bandes können unter Verwendung eines

709826/1034

abtastenden (scannenden) Laserstrahls in Kombination mit einem Photodetektor festgestellt und quantifiziert werden. Das System wird in Transmission und Reflektion verwendet. Der kontinuierliche Helium-Neon-Laserstrahl wird über das Band mittels eines auf einem Galvanometer angebrachten Spiegels geführt. Die Lage des Spiegels wird elektronisch derart gesteuert, daß die Lage jeglichen Defekts am Band festgestellt werden kann. Das reflektierte oder durchgelassene Licht wird mittels einer linearen Photodiode festgestellt, die hinter einem Interferenzfilter angeordnet ist, um Raum-(Streu-)Licht auszuschalten. Das elektrische Ausgangssignal wird zur Zählung der Anzahl an Defekten und zur Bestimmung von deren Größe und Verteilung längs des Bandes verwendet. Dies geschieht durch Analyse des Ausgangssignals des Detektors mit einem Impulshöhen-Breiten-Analysator.

Bei einer weiteren Methode, mit der das Band unter merklich größeren Bandgeschwindigkeiten geprüft werden kann, wird eine parallele Anordnung von quer über das Band angeordneten Photodioden verwendet. Jede Photodiode hat ihr eigenes Schwellendetektorsystem und eine digitale Logik, die eine Charakterisierung der Defektgröße mit geringer Auflösung und der Lage des Defektes ermöglicht. Das Ausgangssignal kann derart verarbeitet werden, daß es eine etwaige Größenverteilung und die Anordnung der Defekte auf dem Band ergibt.

Die physische Dicke des Bandes wird mittels einer parallelen Anordnung von Bandtastrollen gemessen, die in Präzisionslagern angeordnet sind. Diese Rollen berühren das Band und sind an Wandler angeschlossen, die elektronisch die Lage mit einer Genauigkeit von wenigstens 0,002 mm (1/10 000 inch) aufnehmen. Eine ähnliche Einrichtung zur Messung der Dicke kann aus pneumatischen Sensoren bestehen, die über dem Band auf einem festen Luftfilm schwimmen. Dieses System hat den Vorteil, daß es das Band nicht berührt.

Die Massendicke (Gewicht je Flächeneinheit) oder das Basisgewicht der Bänder wird unter Verwendung einer berührungslos arbeitenden Beta-Strahl- oder Röntgenstrahltechnik bestimmt. Dieses System messen die Absorption von Beta-Strahlen oder Röntgenstrahlen, die das Band durchstrahlen. Diese Absorption steht zur Massendicke in Beziehung. Bei einem anderen System wird der elektrische

709826/1034

. 43.

Widerstand zwischen zwei das Band berührenden Elektroden gemessen, um das Grundgewicht von Bändern mit bekanntem Feuchtigkeitsgehalt zu bestimmen.

Die On-line-Analyse des Feuchtigkeitsgehalts kann mittels einer oder mehrerer der folgenden Methoden erfolgen: Zunächst ermöglicht die hohe Dielektrizitätskonstante von Wasser eine empfindliche Messung der Feuchtigkeit durch direkte Mikrowellenabsorption und durch im Radiofrequenzbereich arbeitende Sensoren für die Dielektrizitätskonstante. Niederfrequenzleitfähigkeitsmessungen können ebenfalls zur Messung des Feuchtigkeitsgehaltes des Bandes verwendet werden. Die spektrophotometrische Infrarotabsorption bildet ein völlig unabhängiges Verfahren zur Messung des Feuchtigkeitsgehalts. Desweiteren ergibt die optische Absorption bei Wellenlängen im Bereich von 1 bis 2 μm eine spezifische und genaue Feuchtigkeitsmessung in einem Spektralbereich, in dem das geprüfte Band relativ durchlässig ist.

Das durch die Prüfeinrichtung 21 hindurchgelangte Band wird von einer in Fig. 2 dargestellten Rollenanordnung geleitet, damit es sich sehr nahe an einer Vorrichtung 24 zum Aufbringen des aktiven Bestandteils vorbeibewegt, in der das Band mit aktivem Bestandteil beladen wird. Der Vorrichtung 24 folgt eine Einrichtung 25 zur On-line-Analyse/Prüfung, beispielsweise der Gleichmäßigkeit des Gehalts an aktivem Bestandteil, des beschichteten Bandes, wobei sich das Band dort vorzugsweise in Form einer einzigen Lage befindet, bevor der aktive Bestandteil in seinem Inneren angeordnet ist.

Ein bevorzugtes Verfahren zur zerstörungsfreien On-line-Analyse des aktiven, auf Bänder aufgebrachten Bestandteils ist die Röntgenstrahlabsorption. Bei diesem Verfahren werden niederenergetische Röntgenstrahlen mit einer Frequenzspitze entsprechend der Absorptionskante der auf dem Band abgelagerten Atome durch das beschichtete Band gerichtet. Die Absorption der Röntgenstrahlen steht mit der Absorption des aktiven Bestandteils plus Band in Beziehung. Wenn der aktive Be-

standteil auf das Band durch Naßbeschichtung aufgebracht ist, kann diese Analysemethode sowohl vor als auch nach der Trocknung verwendet werden.

Weil die gesamte Röntgenstrahlabsorption aus der Kombination von Band und den aktiven Bestandteil enthaltender Beschichtung herrührt, ist es notwendig, die Absorption durch das Band getrennt zu bestimmen. Dies geschieht mittels einer Beta-Strahlenmessung oder eines Infrarotspektrophotometers. Die Empfindlichkeit läßt sich durch die Röntgenstrahlungsmessung abgelagerten aktiven Bestandteils steigern, der Atome höherer Ordnungszahlen enthält. Die Röntgenstrahlquelle kann durch Veränderung der Beschleunigungsspannung entsprechend der Absorptionskante vieler interessierender Atome eingestellt werden.

Zur zerstörungsfreien On-line-Analyse des abgelagerten aktiven Bestandteils kann auch in Reflektion oder Transmission arbeitende Spektrophotometrie verwendet werden. Die in Reflektion arbeitende Spektrophotometrie wird im nahen Ultraviolett verwendet, um die Beladung mit aktivem Bestandteil festzustellen. Diese Technik kann bei jedem festen aktiven Bestandteil verwendet werden, der in einem geeigneten Wellenlängenbereich eine optische Absorption aufweist.

Auch die Transmissions-Spektrophotometrie kann zur zerstörungsfreien On-line-Analyse von aktivem, auf Bänder aufgebrachtem Bestandteil verwendet werden. Bezüglich der Wellenlängenbereiche, in denen der aktive Bestandteil selektiv absorbiert, werden eine Lichtquelle, ein monochromatisierendes Element und ein Detektor ausgewählt. Der Wellenlängenbereich muß in einem Spektralbereich liegen, in dem das Band selbst nicht stark absorbiert. Solche Bereiche liegen bei den erfindungsgemäßen Bändern im nahen Infrarot und in Infrarotbereichen des Spektrums, die funktionellen Gruppen zugeordnet sind. Damit ein kleiner interessierender Wellenlängenbereich abgedeckt wird, wird ein schnelles Wellenlängenscanningsystem verwendet. Das Ausgangssignal des Detektors wird über mehrere Abtastungen zeitgemittelt, um die Einflüsse des Rauschens herabzusetzen. Die Signaldaten werden dann weiter verarbeitet, um zur Vergrößerung der Empfind-

. 45-

lichkeit eine erste Ableitung der Transmission bezüglich der Wellenlänge zu erhalten. Dies geschieht in ähnlicher Weise für andere Wellenlängenbereiche, die auf andere Bestandteile im System ansprechen. Auf diese Weise können der Wassergehalt, das Grundgewicht des Bandes sowie der Gehalt an aktivem Bestandteil gleichzeitig bestimmt werden.

Ein weiteres Verfahren zur Analyse der Beladung mit aktivem Bestandteil ist die molekulare Fluoreszenz. Durch eine geeignete Filterkombination wird Anregungsstrahlung im ultravioletten oder sichtbaren Bereich des Spektrums erzeugt. Die Fluoreszenz des aktiven Bestandteils wird mit einer entsprechend der Fluoreszenzspitze ausgewählten breitbandigen Filter-Detektorkombination gemessen; zur Ausschaltung der Anregungsenergie wird ein Sperrfilter verwendet. Der bei diesem Verfahren verwendete Detektor ist vorzugsweise ein Photonen-zähler, der einzelne Photoereignisse zählt und bei geringer Beleuchtung eine hohe Empfindlichkeit und Linearität ermöglicht. Bei dieser Analyse müssen Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden, um die Photozersetzung des aktiven Bestandteils durch die Anregungsstrahlung zu begrenzen.

Das beschichtete Band kann zeitweise gelagert werden oder wird vorzugsweise direkt einer Herstellungseinrichtung (Stufe 16 in Fig. 1) und einer Vereinzelungseinrichtung (Stufe 17 in Fig. 1) zugeführt, um Dosierungsformen herzustellen. Diese Einrichtungen sind in Fig. 2 als eine Reihe von Messern 26 zum Zerschneiden des beschichteten Bandes in eine Mehrzahl endloser Streifen dargestellt, denen eine Verarbeitungs- und Vereinzelungseinrichtung 27 der Schichtart folgt, d.h., die endlosen Streifen werden übereinandergestapelt, so daß ein endloser Stapel entsteht, der gepreßt wird und schließlich erfindungsgemäß vereinzelt wird, wie weiter unten beschrieben werden wird.

Die vereinzelt Dosierungsformen werden dann fertig bearbeitet und in einer Vorrichtung verpackt (Stufe 18 in Fig. 1), die in Fig. 2 schematisch mit 28 und 29 dargestellt ist, um anschließend verteilt

709826/1034

. 46 .

zu werden. Im Zusammenhang mit dieser Arbeitsstufe erfolgt eine Prüfung (beispielsweise 30 in Fig. 2). Der Zweck der letzten Prüfung der einzelnen Dosiereinheiten liegt darin, die Größe, Form, Unversehrtheit, Identität, das Vorhandensein und die Genauigkeit eines Aufdrucks, und den Gehalt an aktivem Bestandteil festzustellen. Mit Ausnahme der Prüfung des Gehalts an aktivem Bestandteil geschieht diese gesamte Prüfung zerstörungsfrei. Für die Analyse des Gehalts an aktivem Bestandteil und der charakteristischen Eigenschaften wird eine statistische Probe an Dosierungseinheiten von der Produktionslinie entnommen und unter Zerstörung bezüglich der Wirksamkeit und der Eigenschaften analysiert, d.h. der Auflösungseigenschaften. Dies geschieht durch Lösungsspektrophotometrie, wie weiter unten beschrieben.

Zur Inspektion aller Produktionseinheiten bezüglich Größe, Gestalt, Unversehrtheit, Identität und dem Vorhandensein und der Genauigkeit eines Aufdrucks kann ein optisches Scanningsystem verwendet werden. Dieses System enthält eine Lichtquelle und eine Matrix von Photodetektoren oder eine T.V.-Kamera. Zur Verarbeitung der Ausgangssignale des optischen Systems wird ein Computer verwendet. Zum Bestimmen der Annehmbarkeit der Dosiereinheiten wird ein geeigneter Algorithmus verwendet. Ein anderes Verfahren arbeitet mit einem Vergleich des Probenbildes mit einem Standardbild unter Verwendung einer Bild-Maskentechnik.

Bei einem anderen Verfahren für eine 100 %-ige Inspektion wird das Bild der Dosierungseinheit optisch transformiert. Das transformierte Fourier-Spektrum, das Energiespektrum oder eine andere geeignete Transformierte wird mit einer ähnlichen Transformierten eines Standards mittels eines Computers verglichen.

Vor der Fertigbearbeitungsstufe erfolgt in Stufe 19 (Fig. 1) eine On-line-Analyse bezüglich der Gleichmäßigkeit der Auflösung und des Gehalts. Diese Analyse geschieht mittels einer nicht einzelnen dargestellten Einrichtung, die einen Computer oder eine ähnliche zentrale Verarbeitungs- oder Logikeinrichtung enthalten und/oder davon gesteuert sein kann. Ein statistisch arbeitender Probenent-

709826/1034

nahmemechanismus entnimmt dem Ende der Produktionslinie in einer Rate von 25 bis 120 Einheiten je Minute, vorzugsweise von 40 bis 60 Einheiten je Minute, jeweils eine Dosiereinheit. Jede Einheit wird sequentiell einer herkömmlichen automatischen Wägevorrichtung zugeführt, in der sie mittels einer zerstörungsfreien ^{arbeitenden} Vorrichtung gewogen wird, wobei die zugehörige Information gespeichert wird. Statistisch ausgewählte Einheiten werden dann sequentiell in einem herkömmlichen automatischen Analysesystem angeordnet. Die Dosiereinheit wird in einem Lösungsmittel für den aktiven Bestandteil mit einer geeigneten Geschwindigkeit bewegt. Die Menge des zur Zeit t_j gelösten aktiven Bestandteils abzüglich der zur Zeit t_i gelösten Menge, geteilt durch $t_j - t_i$, wird als Lösungsgeschwindigkeit genommen. Das geeignete Zeitintervall ($t_j - t_i$) wird vorgewählt und ändert sich bei einzelnen Medikamenten. Ein geeignetes Zeitintervall kann von 5 Sekunden bis zu 2 Minuten und mehr reichen. Die Probe wird dann kontinuierlich während einer Zeitdauer umgerührt, die zur Auflösung des gesamten aktiven Bestandteils ausreicht, woraufhin das Lösungsmittel bezüglich des Gehalts an aktivem Bestandteil analysiert wird. Die Menge an aktivem Bestandteil dieser Analyse zuzüglich der Mengen aus den Proben zu den Zeitpunkten t_i und t_j liefert die gesamte in der Dosierungsform vorhandene Menge. Diese Information wird ebenfalls aufgezeichnet und gespeichert. Wenn das Gewicht, die Dicke, die Auflösungsgeschwindigkeit und die Analyse des Medikaments innerhalb vorher festgelegter Grenzen liegen, sind die Einheiten annehmbar. Wenn die Werte außerhalb dieser Grenzen liegen, werden die hergestellten Einheiten, beginnend mit der negativen Analyse und endend mit der nächsten positiven Analyse für eine weitere Auswertung isoliert.

Bezugnehmend auf Fig. 1 sei weiter darauf hingewiesen, daß erfindungsgemäß zusätzlich die im folgenden beschriebenen Funktionen bzw. Eigenschaften überwacht werden. Die Bandprüfung geschieht beispielsweise kontinuierlich auf Bandfarbe, Dicke, Zusammenhang, Schmutzflecke und Defekte jedwelcher Art. Diese Funktionen können durch elektronische und/oder optische Instrumente oder auch durch visuelle Beobachtung erfolgen.

.4p.

Zur Prüfung des Bandes gehört die Anordnung einer "Flagge" auf dem Band, wo immer ein Fehler oder Defekt festgestellt wird. Zusätzlich kann eine Vorrichtung vorgesehen sein, die, wenn immer ein Defekt auf dem Band festgestellt wird, automatisch oder unter Betriebssteuerung einen Ausdruck herstellt, der anzeigt, daß auf dem Band in einer bestimmten Entfernung in Bewegungsrichtung ein Defekt einer Art vorhanden ist, wobei der Ausdruck eine Identifizierung der Art des Defektes enthält, beispielsweise als ein Loch, ein Schwarzfleck oder ein sonstiger Fehler usw.

Die Vorrichtung zur Herstellung des Ausdrucks kann die gleiche Vorrichtung sein, die das "Beflaggen" des Bandes an sich vornimmt. Eine solche Vorrichtung ist bei der Herstellung von Stoff oder Gewebe und der Prüfung des Stoffes beispielsweise gebräuchlich, mit der Ausnahme, daß die Handhabung und Prüfung des Bandes im vorliegenden Falle entsprechend sorgfältigen Herstellungserfordernissen durchgeführt werden würde.

Zusätzlich würde durch den selben oder durch zusätzliche herkömmliche Prüfgeräte die Banddicke gemessen werden. Dies könnte mit einer Sichtanzeige erfolgen, die eine Bedienungsperson benötigt, oder könnte in einer Meßvorrichtung erfolgen, die an eine logische Anordnung mit oberen und unteren Grenzen für die Banddicke angeschlossen wäre, wobei, sobald die Dicke des Bandes außerhalb der Grenzen liegt, ebenfalls ein Ausdruck erfolgt und eine Flagge auf dem Band wie oben beschrieben angeordnet würde. Eine Ausführungsform einer Vorrichtung zur Dickenmessung des Bandes könnte eine mit Röntgenstrahlen oder Betastrahlen arbeitende Meßeinrichtung sein oder eine Vorrichtung, die der zum Messen der Massendicke des Bandes ähnlich ist.

Beim Arbeitsvorgang 13 gemäß Fig. 1, der die Verminderung der Teilchengröße und die Strömungskontrolle betrifft, sollen folgende Funktionsüberwachungen geschehen. Das unbeladene Band selbst wurde zwar schon hinsichtlich seiner Dicke und auf Fehler geprüft, erfindungsgemäß ist aber eine ähnliche Prüfung nach der Beladung des Bandes mit aktivem Bestandteil(en) vorgesehen. Beispielsweise wäre wiederum eine mit Röntgenstrahlen arbeitende Meßeinrichtung zur Dickenmessung des beladenen Bandes verwendbar, wobei diese Dicke im Vergleich zu der vorher gemessenen Dicke des unbeladenen Bandes

709826/1034

Schlüsse auf die Menge des auf das Band aufgetragenen aktiven Bestandteils zuließe. Zusätzlich liegt im Rahmen der Erfindung Einrichtungen zur Überwachung der tatsächlichen Masse vorzusehen, um die Menge des auf das Band geladenen aktiven Bestandteils zu bestimmen. Die Prüfung des beladenen Bandes könnte dadurch geschehen, daß das beladene Band zurück durch die selbe Vorrichtung geführt wird, die die Bandprüfung gemäß Stufe 11 in Fig. 1 ausführt.

Die Einrichtung zum Aufbringen des aktiven Bestandteils (Bezugszeichen 14 in Fig. 1) wird durch eine Rückkopplung von der On-line-Analyse des Gehalts an aktivem Bestandteil auf dem Band gesteuert. Beispielsweise werden elektrische Signale von dem On-line-Analysator (digital oder analog), der die Beladung mit aktivem Bestandteil (Gewicht der aktiven Bestandteilsfläche des beschichteten Bandes) analysiert, in einem Rückkopplungsbetrieb (Bezugszeichen 15 der Fig. 1) verwendet, um die Menge des auf das Band bei der Ablagerung aufgetragenen aktiven Bestandteils zu steuern. Diese Rückkopplungssignale werden beispielsweise einem Minikomputer zugeführt, der für den Ablagerungsprozeß ein geeignetes Korrektursignal erzeugt. Dieses Korrektursignal bewirkt entweder eine Vergrößerung oder eine Verminderung der Beladung mit aktivem Bestandteil, so daß die Beladung innerhalb eines engen Bereiches um den Zielwert bleibt. Beispielsweise wird bei der Trockenablagerung das Pulver mit dem aktiven Bestandteil in die Ablagerungsvorrichtung eingeleitet. Das Korrektursignal wird hier zur Steuerung der Zufuhr rate und entsprechend der Beladung mit aktivem Bestandteil verwendet.

Bei Naßablagerung kann das Korrektursignal beispielsweise zur Veränderung der Menge der Beschichtungsformulierung verwendet werden, die auf das Band aufgebracht wird. Beispielsweise wird der Spalt zwischen Zuteilwalzen oder zwischen einem Zuteilmesser und einer Aufbringwalze verändert, um die Beladung mit aktivem Bestandteil zu verändern. Bei Umkehrwalzenbeschichtung wird die Drehgeschwindigkeit der Aufbringwalze zur Veränderung der Beladung mit aktivem Bestandteil verändert. Ein anderes Mittel zur Steuerung bei der Naßablagerung ist die Veränderung der Konzentration des aktiven Bestandteils in der Beschichtungsflüssigkeit. Zwei flüssige Formulie-

rungen mit verschiedenen Konzentrationen von aktivem Bestandteil werden in den erforderlichen Anteilen gemischt, so daß die richtige Konzentration geliefert wird; das Verhältnis der beiden Formulierungen kann dann für eine genaue Steuerung der Beladung mit aktivem Bestandteil verändert werden.

Ablagerung des Medikaments auf dem Band

Die Methoden beim "Einbringen" des aktiven Bestandteils in die neuen erfindungsgemäßen Dosierungsformen bildet eine radikale Abkehr von Methoden, nach denen aktive Bestandteile in herkömmliche feste Dosierungsformen, beispielsweise Tabletten, Kapseln, Dragees, Suppositorien, usw. eingebracht werden. Die Verfahren und die Vorrichtungen, die erfindungsgemäß verwendet werden, können zwar etwas voneinander abweichen; das grundsätzliche wichtigste Ziel ist jedoch die Gleichmäßigkeit der Ablagerung, d.h. den aktiven Bestandteil auf die bewegenden Bandoberflächen in außerordentlich gleichmäßiger Weise aufzubringen bzw. darauf abzulagern. Die erfindungsgemäße Art der Aufbringung des aktiven Bestandteils ist einzigartig und mit vielen Vorteilen gegenüber herkömmlich in der pharmazeutischen Industrie verwendeten Herstellungsverfahren verbunden.

Weil der aktive Bestandteil auf oder im wesentlichen auf der Oberfläche eines eßbaren Bandes abgelagert wird, was dann derart verarbeitet wird, daß es den aktiven Bestandteil vollständig innen enthält, besteht keine Notwendigkeit, dem aktiven Bestandteil gewöhnliche pharmazeutische Extraktionsmittel, Füllmittel, Konservierungsmittel und ähnliches zuzumischen, was Kosten spart und, was wichtiger ist, eine Quelle möglicher Inkompatibilitäten und Probleme bezüglich der Qualitätskontrolle beseitigt. Auf das Band wird erfindungsgemäß eine gleichmäßige Beschichtung mit aktivem Bestandteil aufgebracht. Das Band wird dann in einzelne Dosierungsformen durch geradlinige oder geometrische Unterteilung unterteilt, wodurch bei einer großen Anzahl Dosierungsformen eine Gleichmäßigkeit der Stärke des aktiven Bestandteils erzielt wird, die wesentlich über der mit der Herstellung in einzelnen Chargen liegt,

709826/1034

wie sie derzeit in der pharmazeutischen Industrie akzeptiert wird. Im deutlichen Gegensatz zur Erfindung erfordern herkömmliche pharmazeutische Herstellungsvorgänge, daß die aktiven Bestandteile und therapeutisch neutrale pharmazeutische Zusatzmaterialien in großer Menge hergestellt werden und dann volumetrisch zur Füllung in Kapseln oder zum Pressen in Tabletten unterteilt werden. Bei Verwendung der erfindungsgemäßen Herstellungsmethoden ist es daher möglich, die Menge an vorhandenem überschüssigem aktivem Bestandteil, die die Solldosierung sicherstellt, von der gegenwertig gebräuchlichen Höhe zwischen 5 bis 10 Gew.-% auf etwa 1 bis 5 Gew.-% herabzusetzen, woraus eine merkliche Kostenersparnis insbesondere dann resultiert, wenn sehr teure aktive Substanzen, beispielsweise bestimmte Hormone und Antibiotika verarbeitet werden. Schließlich ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren, den aktiven Bestandteil auf dem Band abzusetzen oder abzuladen, eine kontinuierliche, zerstörungsfreie On-line-Prüfung der Dosierung durch physikalische Parameter, was die Einhaltung einer hohen Gleichmäßigkeit der Menge an aktivem Bestandteil bei einer Vielzahl von Dosierungsformen begünstigt.

Der aktive Bestandteil kann auf das Band in naßer oder trockener Form aufgebracht werden, wobei die trockene Form bevorzugt wird. In jedem Falle wird der aktive Bestandteil in einer der Analyse zugänglichen Form abgelagert, wie weiter unten beschrieben werden wird, d.h. in Form feiner Teilchen. Die Teilchengröße liegt im Submikronbereich und kann auch innerhalb eines engen Größenbereichs von 1 bis 100 Mikron liegen. Teilchen im Submikronbereich wurden bisher als zu fein für die Herstellung pharmazeutischer Tabletten angesehen, wenn sie nicht vorher besonderen Techniken unterworfen wurden, beispielsweise einer Granulation, die die Teilchengröße merklich erhöht und dem aktivem Bestandteil Extraktionsmittel zufügt. Die Technologie der Erfindung begünstigt die Verwendung solch ultrafeiner Teilchen ohne die Notwendigkeit solcher Techniken und/oder des Zusatzes von Extraktionsmaterial. Der aktive Bestandteil wird als sehr gleichmäßige Beschichtung auf das Band aufgebracht, während sich dieses in einer automatisierten Herstellungsanlage bewegt.

Die bevorzugte Methode, nach der der aktive Bestandteil, wenn er in trockener Form vorliegt, auf das Band aufgebracht wird, ist der elektrostatische Niederschlag einer Pulverwolke, wobei in bestimmten nichtpharmazeutischen Sparten bekannte Techniken verwendet werden. Dieses Verfahren erfordert den Durchtritt des Bandes durch ein in einer Kammer herrschendes elektrostatisches Feld. Feiner teilchenförmiger Bestandteil wird in die Kammer beispielsweise mittels einer aufrechterhaltenen Luftströmung eingeleitet und wird auf dem Band niedergeschlagen, während sich dieses über eine entgegengesetzt geladene Walze bewegt. Diese Beschreibung ist zwar eine starke Vereinfachung, die zum Erreichen dieses Ergebnisses erforderliche Vorrichtung ist jedoch in bestimmten nichtpharmazeutischen Arbeitsgebieten, wie der Herstellung von Adhäsiven und adhäsiven Papieren wohl bekannt. Damit eine zufriedenstellende Ablagerung stattfindet, muß das Band einen Widerstand haben, der die Abscheidung von dielektrischen Teilchen auf dem Band ermöglicht. Additive, die in der Bandzusammensetzung zum Erreichen der richtigen elektrischen Eigenschaften vorhanden sein können, wurden oben diskutiert. In vielen Fällen hat sich herausgestellt, daß es vor dem elektrostatischen Niederschlagen des pulverförmigen aktiven Bestandteils notwendig ist, das Band mit einer Substanz zu beschichten, die die Adhäsion des Pulvers an ihm fördert. Beispiele solcher Substanzen sind Carboxymethylcellulose, Methylcellulose und ähnliches. Diese die Adhäsion unterstützenden Substanzen können auf die Bänder in einer herkömmlichen Weise aufgebracht werden, beispielsweise durch Aufbringen einer Lösung mit einem flüchtigen Lösungsmittel, wie Wasser, und Trocknung mit beispielsweise erwärmter Luft. Dem Aufbringen der Beschichtung auf das Band, die für eine Haftung der aktiven Substanz sorgt, folgt dann unmittelbar on-line die Beschichtung oder "Beladung" des Bandes mit der aktiven Substanz. Das Adhäsionsmittel tritt dann in Tätigkeit und bindet die Teilchen der aktiven Substanz am Band. Dies wird durch Beaufschlagen des Bandes, mit Hitze, Druck, Feuchtigkeit oder einer geeigneten Kombination der genannten Maßnahmen erreicht. Zusätzlich zu dem Verfahren des elektrostatischen Abscheidens einer Pulverwolke kann aktiver Bestandteil in Form eines feinen Pulvers auf das Band in trockenem Zustand durch elektrogasdynamische Pulverbeschichtung aufgebracht werden. Bei diesem Verfahren werden die Teilchen des aktiven Bestandteils elektrisch ge-

709826/1034

. 53 .

laden, indem sie einer Koronaentladung ausgesetzt werden und werden von einer Gasströmung in eine elektrisch isolierte Kammer getrieben. Das Band läuft durch diese Kammer auf einer metallischen Oberfläche, die geerdet ist oder mit zur Ladung der geladenen Wolke der Teilchen aus aktiver Substanz entgegengesetzter Polarität geladen ist. Das elektrische Feld zwischen den Teilchen und der metallischen Oberfläche zieht die Teilchen auf das Band und setzt sie dort ab.

Weiter kann erfindungsgemäß der aktive Bestandteil auf das Band in Form einer Lösung mit einer Suspension feinverteilten Medikaments, d.h. einer kolloidalen Suspension, aufgebracht werden. Die dafür verwendete Flüssigkeit kann Wasser, ein organisches Lösungsmittel, beispielsweise Äthanol, oder ein wasseralkoholisches Lösungsmittel sein. Ein bevorzugtes Verfahren, nachdem der aktive Bestandteil in flüssiger Form auf ein sich bewegendes Band aufgebracht wird, ist die elektrostatische Sprühstrahlablagerung. Bei diesem Verfahren wird die Lösung oder Suspension mit dem aktiven Bestandteil in abgemessener Menge einer Vorrichtung zugeführt, die einen Strahl von Mikrotröpfchen versprüht, die auf eine spezielle Fläche des Bandes unter Zuhilfenahme eines elektrostatischen Feldes mit definierter Fläche konzentriert sind. Dieses Verfahren hat sehr gute Ergebnisse ergeben, wenn kleine Mengen aktiver Bestandteile, beispielsweise Hormone oder Enzyme, auf das Band aufgebracht werden sollen. Mit kleinen Mengen sind aktive Substanzen genannt, deren normale Dosis unter 1 Milligramm liegt.

Zusätzlich zur elektrostatischen Sprühstrahlniederschlagung können bestimmte andere Beschichtungstechniken zum Beladen des Bandes mit aktivem Bestandteil verwendet werden, die in anderen Techniken als für die Beschichtung eines Substrats mit einer Flüssigkeit geeignet bekannt sind. Beispielsweise kann das Papierband unter einer Rolle durchlaufen, die in ein Bad von Sättigungsflüssigkeit eintaucht. Wenn das Band sich an der Rolle entlangbewegt, wird die überschüssige Flüssigkeit mittels einer weiteren Rolle, eines Luftstrahls, eines Wischstabs aus Gummi, eines draht-gewundenen Stabes, d.h. eines Meier-Stabes, oder ähnlichem "abgewischt". In diesem Fall dringt die

.54.

Lösung etwas in das Band ein, insbesondere wenn das zur Solubilisierung oder Suspension des aktiven Bestandteils verwendete Lösungsmittel das gleiche wie das oder ähnlich dem zur Herstellung des Papierbandes verwendeten ist.

Ein mit der Erfindung verfolgtes Ziel liegt zwar darin, den aktiven Bestandteil auf die Oberfläche des Bandes aufzubringen, durch die Verwendung eines flüchtigen Flüssigkeitsträgers für den aktiven Bestandteil oder durch die Beaufschlagung des Bandes mit Hitze und/oder Druck bei seiner Abdichtung bzw. seinem Verschluß kann in das Band jedoch etwas eindringen. Einfache Experimente mit diesen Faktoren, beispielsweise flüchtigen Flüssigkeiten, ermöglichen, den Prozentsatz der auf das Band aufgetragenen aktiven Substanz zu bestimmen, der im Band absorbiert wird. Wenn dieser Parameter festliegt, kann die hier beschriebene On-line-Prüfvorrichtung entsprechend eingestellt werden. Wenn eine merkliche Menge aktiver Substanz im Band absorbiert wird, ist es notwendig, für die äußere Oberfläche der Dosierungseinheit unbeladenes Band, d.h. Band ohne aktiven Bestandteil, zu haben, damit ein Verlust an aktivem Bestandteil durch dessen Freiliegen gegenüber zerstörenden Kräften, wie Luft und Feuchtigkeit, vermieden wird. Einleuchtende Abänderungen der im späteren beschriebenen Herstellungsverfahren führen zu diesem Ergebnis.

Wie bereits ausgeführt, liegt einer der wesentlichen Vorteile der erfindungsgemäßen Dosierungsformen darin, daß pharmazeutisch aktive Substanz in eine stabile Dosierungsform gebracht werden kann, ohne daß herkömmliche pharmazeutische Extraktionsmittel zugemischt werden, die gewöhnlich in herkömmlichen festen Dosierungsformen in Mengen vorhanden sind, die die Menge an aktiver Substanz bei weitem übersteigt. Es kann jedoch die Notwendigkeit bestehen, daß kleine Mengen neutraler Substanz mit der aktiven Substanz entsprechend der Erfindung auf die Bänder aufgebracht werden. Wenn die aktive Substanz in trockener Form auf das Band aufgebracht wird, kann beispielsweise

- 22 -

55.

eine kleine Menge, d.h. von etwa 0 Gew.-% bis etwa 10 Gew.-%, vorzugsweise von etwa 1/4 Gew.-% bis etwa 2 Gew.-% der aktiven Substanz, eines Gleitmittels homogen zugemischt werden. Der Zweck dieses Gleitmittels liegt darin, die Strömung der pulverförmigen aktiven Substanz durch die Aufbringvorrichtung zu unterstützen. Geeignete Gleitmittel enthalten beispielsweise feine, teilchenförmige siliziumhaltige Zusammensetzungen, wie kolloidale Kieselsäure, die unter dem Handelsnamen Cab-O-Sil der Cabot Corp., Boston, Mass., verkauft wird, Kalk, Stärkezusammensetzung in Form feiner Teilchen, beispielsweise DriFlo der National Starch, Inc. und ähnliches. Der Einschluß eines Gleitmittels und dessen Menge hängt von der Kristallstruktur und den Strömungseigenschaften der aktiven Substanz ab. In bestimmten Fällen kann der aktiven Substanz ein Konservierungsmittel zugemischt werden. Wenn die aktive Substanz auf das Band in trockener Form aufgebracht wird, ist dies jedoch im allgemeinen nicht erforderlich. Desweiteren liegt es im Rahmen der Erfindung, die oben erwähnten adhäsiven Substanzen der aktiven Substanz zuzumischen, wenn diese in nasser Form aufgebracht wird und die adhäsive und aktive Substanz mit dem gleichen flüssigen Träger kompatibel ist.

709826/1034

in den meisten Fällen aber werden die adhäsiven Substanzen wie oben beschrieben verwendet, um die Adhäsion der aktiven Substanzen zu erhöhen, wenn diese in trockener Form auf das Band aufgebracht werden. In jedem Falle kann die adhäsive Substanz in einer Menge zwischen 0 und etwa 100 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 0 und etwa 30 Gew.-% der Medikamente vorhanden sein.

Die Menge entsprechend der Erfindung auf das Band aufgebracht aktiver Substanz ändert sich entsprechend der Dosierung der Substanz, der bedeckten Bandfläche, der Dicke der Beschichtung und ähnlichem, Zusätzliche Faktoren, die die Menge der auf das Band aufgetragenen Droge beeinflussen, sind das verwendete Aufbringverfahren, die durch das im weiteren zu beschreibende Herstellungsverfahren gegebenen Parameter und die Art und Empfindlichkeit der verwendeten On-line-Prüfausrüstung. In jedem Fall aber ist die Menge der auf das Band aufgetragenen aktiven Substanz derart, daß nach Herstellung und Ver-einzelung des beladenen Bandes jede erhaltene Form eine therapeutisch wirksame Dosierung davon enthält. Als ein Beispiel der letzteren Kriterien kann die Dicke der Beschichtung mit aktiver Substanz 0,005 cm nicht überschreiten, wenn die Prüfung des gleichmäßigen Aufbringens der Droge spektrophotometrisch in Photonenzähltechnik erfolgt, um die Ultraviolett-Absorption der aktiven Substanz auf dem Band zu messen. In jedem Fall wird die Menge auf das Band aufgetragener aktiver Substanz in Milligramm oder Mikrogramm je cm² Band angegeben. Dies wird für die gesamte Bandfläche bestimmt, obwohl es meistens nötig ist, einen Rand unbeschichteten Bandes zu belassen, der zur Abdichtung bzw. zum Verschließen der Dosierungsform verwendet wird. Die Fähigkeit der Bänder, aktive Substanz erfindungsgemäß aufnehmen und innen anordnen zu können, wird als Bandkonversionsfaktor (WCF) ausgedrückt und mittels der folgenden Formel berechnet:

$$\frac{\text{der Droge ausgesetzte Oberfläche des Bandes}}{\text{maximale Fläche der fertigen Dosierungsform}} = \text{Bandkonversionsfaktor}$$

Wenn beispielsweise ein Band mit den Maßen 15,25 cm x 1 cm der Droge ausgesetzt ist und daraus eine Dosierungsform mit den Maßen 0,5 cm x 1 cm hergestellt wird, ergibt sich

$$\frac{15,25 \times 1,0}{0,5 \times 1,0} = 30,5 \text{ als Bandkonservierungsfaktor.}$$

Verarbeitung

Die nächste Stufe bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Dosierungsformen ist die Form- oder Verarbeitungsstufe. Der Ausdruck "Verarbeitung" bedeutet hier die Umwandlung des Bandes aus seiner anfänglichen Form in eine feste geometrische Form vorbestimmter Gestalt, die in eine Mehrzahl Einheitsdosierungsformen teilbar ist. Diese Stufe kann wie die oben beschriebenen Stufen in einem kontinuierlichen Herstellungsverfahren mit hoher Geschwindigkeit ablaufen. Diese Stufe transformiert das flache beladene Band in eine gestaltete geometrische Form und bringt den aktiven Bestandteil im allgemeinen im wesentlichen innerhalb einer schützenden Lage bzw. Schicht des Bandes unter. Das geformte Band wird dann vereinzelt und fertig bearbeitet, so daß pharmazeutisch gefällige, zur oralen Einnahme geeignete Einheitsdosierungsformen entstehen. Bevorzugt geschieht die Vereinzelung zusammen mit oder unmittelbar nach der Verarbeitung.

Erfindungsgemäß gibt es einige verschiedene Verarbeitungsverfahren, unter denen die Extrusions -Herstellung, die Mehrfachstreifen-Formung, die Schnurbildung durch Wickeln, die Preßformung und ähnliches genannt seien. Die vielen grundsätzlichen Techniken zum Formen oder Verarbeiten des mit aktiver Substanz bedeckten Bandes sind: geschlossenes Wickeln, Drehformen, fächerartiges Falten und Schichten. Diese vier Haupttechniken werden im folgenden genauer erläutert.

Vor der genaueren Diskussion der einzelnen Verarbeitungstechniken seien die verschiedenen Kriterien für eine annehmbare Technik zusammengefaßt. Die Verarbeitungs- oder Formtechnik sollte eine

709826/1034

mit hoher Geschwindigkeit ablaufende Herstellung erlauben und eine geometrische Form mit hoher Genauigkeit bezüglich der Gleichmäßigkeit ergeben. Das Verfahren muß die aktive Substanz im wesentlichen im Inneren des Bandes unterbringen. Schließlich darf der Verarbeitungs- oder Formvorgang auf die Bänder keinen unzulässig hohen Zug ausüben, so daß sie sich verformen oder zerreißen, und darf keine merkliche Menge aktiver Substanz von ihrem Platz entfernen. Jedes im folgenden beschriebene Formverfahren erfüllt diese Kriterien.

Die erste grundsätzliche Technik betrifft das geschlossene Wickeln eines sich bewegendes Bandes. Möglicherweise ist es vorteilhaft, zwischen geschlossenem Wickeln und spiraligem Wickeln zu unterscheiden, wie es beispielsweise in der Papierumform-Industrie bekannt ist. Beim spiraligen Wickeln wird Papier von verschiedenen Rollen einer Spiralwickelmaschine zugeführt, wobei das Papier normalerweise in Wicklungen von 1/2 bis 2 cm Breite vorhanden ist. Diese kontinuierlichen Papierstreifen von jeder Rolle werden um einen zylindrischen Dorn gewickelt, der an einem Ende abgestützt ist. Die Streifen werden sich überlappend gewickelt. Auf jeden Papierstreifen wird ein Kleber aufgebracht und die überlappenden Streifen bilden bei ihrem Wickeln um den Dorn eine kontinuierliche Spirale, Die so gebildete Rolle wird um den Dorn unter Wirkung eines kontinuierlichen Gürtels gedreht, der die Papierrolle auch nach vorne in Richtung auf das nicht abgestützte Ende des Dorn zwingt. Am Ende des Dorns wird das so hergestellte Rohr durch intermittierende Betätigung eines Hochgeschwindigkeitsmessers in gewünschte Längsstücke geschnitten. Auf diese Weise umgearbeitetes Papier hat in seiner Mitte wegen des Dorns, auf dem es hergestellt wird, immer einen Hohlraum. Beim geschlossenen Wickeln gibt es keinen Dorn, so daß im Zentrum des gebildeten Stabes ein Hohlraum weder notwendig noch erwünscht ist. Tatsächlich ist mit der Erfindung ausdrücklich beabsichtigt, diesen zentralen Hohlraum stark einzuschränken oder vollständig zu beseitigen.

709826/1034

In Fig. 3 ist schematisch ein Beispiel geschlossenen Wickelns gezeigt. Dabei wird das beschichtete oder beladene Band 61 von einer einzigen Rolle durch die Anlage geführt, die beispielsweise Führungsdrähte 62 und Führungswalzen 63 für eine Schneid- bzw. Trennanordnung 64 aufweist, die das Band quer in gewünschte Längenstücke durchschneidet, deren Länge normalerweise zwischen etwa 12 und 25 cm beträgt. Diese Bandstücke werden dann in eine Riffelwalzen-Anordnung 65 geführt, in der eine Riffelwalze eine Reihe von Falten bzw. Sieken ausformt, indem sie das Band gegen eine Walze aus weichem Gummi drückt. Als Ergebnis dieser Riffelung sind die einzelnen Bandstücke in locker gewickelte Wicklungen umgeformt. Die locker gewickelten Bänder, die die Riffelwalzenanordnung verlassen, gelangen dann zwischen einer stationären und einer sich bewegenden Oberfläche hindurch, wobei der Abstand zwischen den beiden Oberflächen längs der Bewegungsbahn der gewickelten Bänder allmählich abnimmt. Die stationäre und die sich bewegende Oberfläche können als zwei konzentrische Zylinder ausgebildet sein, von denen einer stationär ist und sich der andere relativ zu dem stationären Zylinder dreht, oder können, wie in Fig. 2 dargestellt, in Form einer flachen festen Platte 67 als stationäre Oberfläche und eines sich bewegenden Riemens 66 als nicht stationäre Oberfläche ausgebildet sein. Wenn die als locker gewickelte Stäbe ausgebildeten Bandstücke sich zwischen der sich bewegenden und der stationären Oberfläche hindurchbewegen, werden sie fest zusammengewickelt, bis ein stabiler Stab ausgebildet ist. Durch die Einstellung des Abstandes zwischen den beiden Oberflächen kann der Stab so fest zusammengewickelt werden, daß jeglicher Hohlraum in seiner Mitte ausgeschlossen ist. Erforderlichenfalls kann der Abstand so eingestellt werden, daß ein Hohlraum gewünschter Größe in der Mitte des hergestellten Stabes verbleibt.

Der Stab kann auf verschiedene Weisen verschlossen bzw. abgedichtet werden. Zunächst hat sich herausgestellt, daß herkömmliche Verfahren, beispielsweise Zuckerverklebungen, für die Durchführung der Erfindung nicht geeignet sind. Beim herkömm-

709826/1034

lichen Verfahren werden die sich bewegenden Oberflächen, die während der Stabbildung in Berührung mit dem Band kommen, mit Wasser besprüht oder beschichtet, so daß sie einen großen Bereich des Bandes berühren. Die vom Band absorbierte Wassermenge, etwa 18 Gew.-%, ist bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Einheitsdosierungsformen wegen möglicher nachteiliger Wirkungen auf die Adhäsion des Medikaments am Band sowie auf das Medikament selbst unannehmbar. Des weiteren hat sich herausgestellt, daß die mit diesem herkömmlichen Verfahren gebildeten Stäbe meistens für eine gute Freigabe des Medikaments im Körper zu dicht verschlossen sind. Erfindungsgemäß hat sich vielmehr ergeben, daß ein Besprühen etwa der gleichen Bereiche des Bandes wie beim herkömmlichen Verfahren mit einer genügenden Menge eines feinen Wassersprühstrahls, um das Band nur zu befeuchten, und ein schnelles Trocknen der Stäbe nach ihrer Bildung fertige Dosierungsformen ergibt, die eine befriedigende Gleichmäßigkeit und Medikamentfreigaberate sowie Stabilität bezüglich des aktiven Bestandteils aufweisen, allerdings mit Ausnahme derjenigen Medikamente, die in der pharmazeutischen Zubereitung als gegenüber Feuchtigkeit hochempfindlich bekannt sind.

Zweitens können die Stäbe durch Aufbringen eines Stücks durch wärme-dicht- bzw. verschließbaren, eßbaren Polymers auf den nachlaufenden Rand jedes Bandstückes abgedichtet werden oder indem der nachlaufende Rand jedes Stückes mit einem wärmedichtbaren, eßbaren Polymer unmittelbar nach dem Abschneiden vom endlosen Band beschichtet wird. Es kann auch ein warm-verschweißbares oder -vernetzbares Polymer über das gesamte Bandstück als getrennte Lage oder als eine einheitliche Beschichtung aufgebracht werden. Geeignete polymere Materialien sind beispielsweise ein wasserlösliches Polyoxyäthylen oder Celluloseätherderivate mit einem Weichmacher, wie er oben beschrieben ist. Nachdem die Stäbe fest gewickelt sind, werden sie in diesem Fall unter einer beheizten Platte hindurchgeführt, wo der Verschluß mit Hilfe von Hitze und Druck erfolgt. Beispielsweise könnte ein Teil der festen Platte 67 einen beheizten Bereich aufweisen,

Die Stäbe können nach ihrer Bildung auch durch Aufbringen von Wasser oder eines Klebers auf die äußere Lage (n) oder das Band verschlossen werden. Vorzugsweise wird Wasser als Verschlußmittel verwendet. Dieses Verfahren würde das Vorhandensein von Substanzen in oder auf dem Bandmaterial erfordern, wie beispielsweise Stärken oder Stärkederivate, die beim nachfolgenden Trocknen oder bei Wärme oder Druck eine Dichtung bilden.

Das in Fig. 3 als Beispiel dargestellte Verfahren arbeitet mit einem Wasserstrahl 68, der auf die Außenfläche des endlosen Riemens 66 längs dessen unterem, rücklaufendem Teil auftrifft, so daß die mit den gerollten Bandstücken in Berührung kommende Riemenfläche für eine einwandfreie Abdichtung der Stäbe genügend Wasser bzw. Wassertröpfchen behält. Das Wasser könnte auf die dichtgewickelten Stäbe beispielsweise auch dadurch aufgebracht werden, daß sich die Stäbe unter einer Wasseraufbringwalze, einer porösen Platte, mittels der eine abgemessene Wassermenge gleichmäßig über die gesamte Länge der Stäbe aufgebracht wird, oder einem Schwamm hindurchbewegt werden, der Wasser auf die Außenflächen der Stäbe aufbringt. Die Stäbe könnten dann zwischen einem weiteren Teil der sich bewegenden und stationären Oberflächen hindurchgeführt werden, wo Druck oder Druck und Wärme den Verschluß bzw. die Abdichtung bewirken können.

Dieses allgemeine Verfahren, den Verschluß mit Hilfe von Wasser herbeizuführen, erscheint gegenüber bekannten Verfahren, nach denen, wie oben beschrieben, beispielsweise eine Abdichtung mit Hilfe von Zuckerlösung erfolgt, klar vorteilhaft. Beim Aufbringen von Wasser nach den oben genannten Verfahren ist die Gesamtmenge des auf jeden Stab aufgebrachten Wassers kleiner als bei bekannten Verfahren. Im Ergebnis ist die während des nachfolgenden Trocknens der Stäbe entfernte Wassermenge wesentlich kleiner als bei den bekannten Verfahren.

Die so hergestellten Stäbe sind jeder so lang wie die Breite des Bandes der Vorratsrolle. Eine typische Breite beträgt 20 bis

709826/1034

40 cm. Nach der Abdichtung wird jeder Stab mittels des Riemens 66 in Berührung mit beispielsweise ultrascharfen Messern 69 (Fig. 3) bewegt, wo er vereinzelt wird, d.h., wo der Stab in die gewünschten Längsstücke zerschnitten wird. Die Verfahren zum Vereinzeln und zum Fertigbearbeiten dieser Stäbe zu fertigen Dosierungsformen werden weiter unten genauer erläutert.

Eine zweite Form- oder Verarbeitungsmethode wird ganz allgemein als Dreh-Formung bezeichnet. Dieses Verfahren kann auf verschiedene spezielle Weisen durchgeführt werden. Es ist einem allgemeinen Schichtverfahren verwandt, weil dabei anfänglich Stapel von mit aktiver Substanz beladenem Band in Anordnungen endloser Streifen oder Stäbe durch fächerförmiges Falten oder Laminieren hergestellt werden, wie weiter unten beschrieben wird. Bei einem speziellen Dreh-Formverfahren wird gemäß Fig. 4 ein kontinuierlicher relativ dicker mehrlagiger Streifen von mit aktiver Substanz beladenem Band 70 zwischen einem Paar Preßwalzen 71 hindurchgeführt. Der auf diese Weise geformte oder gepreßte geschichtete Stapel 72 wird einer zweiten Station zugeführt, einer Stabform- und Verdichtungsstation, die beispielsweise ein oder mehrere federbelastete Edelstahlwalzen 73 mit einer so geformten Umfangskontur enthält, daß der Streifen in mehrere kontinuierliche Stäbe 74 mit einem Querschnitt in Form eines flachgedrückten Kreises oder anderem erwünschten Querschnitt umgeformt wird. Die so in der erwünschten geometrischen Form geformten Stäbe 74 werden durch eine dritte Drehstation durchgeführt, in der beispielsweise ein oder mehrere Paare entsprechend angeordneter Walzen die Stäbe in einzelne Dosierungsformen einzeln. Daran können sich Aufdruck- und Fertigbearbeitungsstufen anschließen, die weiter unten genauer erläutert werden. Der Aufdruckvorgang kann in der Vereinzelnungsstufe mit dem dritten Satz Walzen 75 erfolgen.

Bei dem in Fig. 5 dargestellten Beispiel einer Drehformung wird der geformte endlose Stapel (Streifen oder Stab) 81 kontinuierlich in regelmäßigen Abständen durch sich hin- und herbewegende

Stempelblöcke 82 und/oder ein Paar beheizter Walzen 83 eingekerbt bzw. eingeschnitten, so daß bei den fertigen Dosierformen abgerundete Kanten entstehen, wobei von der drehenden Dosierformstation eine kontinuierliche Kette an ihren Enden verbunden der Dosierungseinheiten 85 abgegeben wird. Wie mit allen oder den verschiedenen erfindungsgemäßen Verfahren der Dreh-Formung werden die auf diese Weise veränderten Stäbe durch Druck- und Vereinzelungsstationen oder Unterbaugruppen geleitet, die alle mit hoher Geschwindigkeit arbeiten.

Gemäß einer weiteren eng-verwandten Dreh-Formtechnik wird der kontinuierliche Stapel einer drehenden Form- und Verdichtungsbaugruppe zugeführt, die beispielsweise ein oder mehrere Paare Edelstahlwalzen enthält. Die Wandschichten, die aus Lagen von Papier und polymerem Film bestehen können, werden erwärmt und zu einem kontinuierlichen Stapel gepreßt. Vorzugsweise sind die äußeren Lagen des Stapels aus Papier, beispielsweise, um ein Festkleben des Stapels an den beheizten Walzen zu verhindern. Während dieses Verdichtungsvorganges werden die Bandlagen zu einer Einheit miteinander verbunden, wodurch ein Verschieben der Lagen und ein Einreißen an den Rändern während der nachfolgenden Seiten- und Endformvorgänge vermindert wird. Danach werden die Enden der Dosierungseinheiten ausgebildet, indem der in der Verdichtungsstation gebildete kontinuierliche rechteckige Stapel einer zweiten Station zugeführt wird, in der die Enden der Dosierungseinheiten von einem Paar beheizter Walzen ausgebildet werden, die an ihren Walzflächen quer orientierte Messer aufweisen können. Die geschnittenen Enden der Dosierungseinheiten werden durch die Hitze von den Walzen geformt und verschlossen. Die Ausbildung des Endmessers bestimmt die Gestalt der Enden der Dosierungseinheiten. Die Gestalt der Endmesser ist so gewählt, daß ein weicher Übergang zu den Seiten der Dosierungseinheiten entsteht, die in der nächsten Station ausgebildet werden.

Die Seiten der Dosierungseinheiten werden in dem mehrlagigen, mit geformten Enden versehenen, geschnittenen Materialstapel mit Hilfe eines dritten Paares beheizter Walzen ausgeformt. Diese Walzen können winkelige Nuten mit erhobenen Schneidrändern haben. Die Ausbildung der Nuten in den Walzenflächen formt einen gewünschten Dosierungseinheitsquerschnitt. Von den firstartigen Schneidelementen der Walzen her einwirkende Wärme und Druck verschließt die Seiten der Dosierungseinheiten zu einer glatten Oberfläche.

Das in Fig. 5 dargestellte Drehformverfahren zur Herstellung der Dosierungseinheiten besteht deshalb aus drei Primärstationen, einer Vorverdichtungsstation, einer Endformstation und einer Seitenformstation. Jede dieser Stationen besteht aus einem Satz von Walzen, die vorzugsweise beheizt sind und durch die der kontinuierliche Bandstapel geführt ist. Die Ausbildung der Außenoberfläche, d.h. der Umfangsfläche, der Walzen ist an jeder der Stationen unterschiedlich und hängt von der jeweiligen Station und dem erwünschten Ergebnis ab. Verschiedene zusätzliche Vorgänge wie ein zusätzliches Schneiden oder Trennen, Drucken oder Fertigbearbeitungsstufen können zwischen den drei beschriebenen Stationen ausgeführt werden. Diese Vorgänge werden weiter unten genauer beschrieben.

Im Rahmen der Erfindung liegt, eine oder mehrere der verschiedenen Stufen des Drehformverfahrens gleichzeitig durchzuführen und an dem endlosen mehrlagigen Eingangsstreifen mit Hilfe eines einzigen Paares von beispielsweise federbelasteten, beheizten zusammenwirkenden Walzen alle verschiedenen oben erläuterten Stufen, d.h. Stabbildung, Dosierungsbildung, Vereinzelung und sogar Drucken durchzuführen.

Das erläuterte dritte Beispiel der Drehformung legt ein Beispiel nahe, entsprechend dem zwei oder mehrere der aufgezeigten Stufen zu einer vereint werden. Dies ist in Fig. 4A dargestellt, wo im wesentlichen die Schichtungs- und Stabformstufen des oben erläuterten dritten Drehformverfahrens und auch das Verfahren der Fig. 4 kombiniert sind, beispielsweise durch die Verwendung eines einzigen Paares erwärmter Preß- und Schneidwalzen (nicht im einzelnen dargestellt), die die ^{mehrlagige} zugeführte ^{Anordnung} gleichzeitig pressen und

709826/1034

.65.

zu einer Form endschneiden, die eine Seitenansicht mehrerer übereinandergestapelter Pfannkuchen gleicht. Diese endgeschnittenen Teile werden dann einer Vereinzelungsvorrichtung zugeführt, in der die Längsschnitte zur Herstellung der einzelnen Dosierungsformen ausgeführt werden. Die Druckstufe beispielsweise könnte ebenfalls in dieser letzteren Station erfolgen. Im Rahmen der Erfindung liegt es auch, die vereinzelt Dosierungsformen unmittelbar wie sie aus dem Vereinzelungsvorgang hervorgehen, zu verpacken, indem sie beispielsweise mittels herkömmlicher Vorrichtungen in Durchdrückpackungen eingesetzt werden.

Ein drittes Verfahren zur Herstellung der Dosierungsformen nach der Erfindung ist die Fächer-Falttechnik. Die Fächer-Falttechnik könnte auch als eine Form des Schichtens im allgemeinen Sinne klassifiziert werden. Bei diesem Verfahren wird zunächst ein Band von bis zu beispielsweise 30 cm Breite derart verarbeitet, daß der aufgebrauchte aktive Bestandteil in seinem Inneren aufgenommen ist. Dies kann sowohl durch anfängliches Falten des Bandes in der Hälfte als auch durch aufeinander Anordnen zweier beschichteter Bänder geschehen, wobei die beschichteten Oberflächen zueinander zeigen. Ein Stapel von mehr als einem Paar auf diese Weise übereinander/ angeordneter Bänder kann verwendet werden, wobei die Bänder anfänglich beispielsweise mit einer größeren Breite von bis zu 60 cm hergestellt werden und nach dem Schichten geteilt werden, so daß zwei oder mehrere Breiten in einer Abmessung entstehen, wie sie für die Fächerfaltung beschrieben ist, d.h. zwischen etwa 1 cm und 15 cm.

Nach dem anfänglichen Falten oder Übereinanderanordnen des beladenen Bandes wird dieses zwischen Furchwalzen hindurchgeführt, wo es in Vorbereitung der Fächerfaltung gefurcht bzw. gerippt wird. Die Furchwalzen können angetrieben sein. Grundsätzlich wird das Band von Zugwalzen bewegt. Das Furchen kann beispielsweise dadurch geschehen, daß eine des Paares Furchwalzen federbelastet ist. Da sich das Band vorzugsweise in Richtung der Furchringe, die in das Bandmaterial eindrücken, faltet, können die Furchringe alternierend entsprechend dem erwünschten Fächer-Faltmuster in der oberen und der unteren Walze ausgebildet sein. Das mit Furchen

versehene Band bewegt sich dann in einen Fächerfalttrog mit Faltungen, die beginnen, das Band an einer Berührungsstelle allmählich umzubiegen und seine Breite und Überlappung bestimmen bzw. verengen, so daß das Band am Ausgangsende einigermaßen fest gefaltet ist. Am Ende des Falttroges ist eine Vorrichtung, die das Band durch die Furch- und Faltvorrichtung zieht, wie beispielsweise ein Paar federbelasteter, angetriebener Walzen aus Edelstahl. Dies erfüllt eine zweifache Funktion; das Band wird durch die Faltvorrichtung bewegt und das gefaltete Band wird in eine kontinuierliche, feste geometrische Form verdichtet. Die Zugvorrichtung kann mit der Vorrichtung zum Verschließen des Bandes kombiniert sein. Das fächerförmig gefaltete Band kann jedoch mittels anderer Verfahren verschlossen werden, wie weiter unten erläutert wird. Die verschlossenen Bänder können wie bei dem oben beschriebenen Drehformverfahren auf verschiedene Weisen vereinzelt werden.

Fig. 6A bis 6D zeigen eine Technik zum Herstellen einer fächerförmig gefalteten Dosierungsform, bei der die anfänglichen fächerförmig gefalteten Bänder 91 in Aussparungen 92A geeigneter Grösse einer therapeutisch unwirksamen Bandstruktur, vorzugsweise aus Papier und mit Zentralstreifen 92 bezeichnet, angeordnet werden. Dieser "beladene" Zentralstreifen, der die fächerförmig gefalteten Bänder trägt, wird dann sandwichartig zwischen Außenstreifen 93 angeordnet, so daß eine zusammengesetzte, mehrlagige Struktur entsteht. Dieser zusammengesetzte endlose mehrlagige Streifen wird dann beispielsweise einer drehenden Dosierungsformeinheit oder -station zugeführt, die der Einheit 83 gemäß Fig. 5 nicht unähnlich ist, wo der Streifen in die Form gemäß Fig. 6B gebracht wird. Danach oder gleichzeitig mit der gemäß Fig. 6B ausgeführten Bearbeitung wird die Vereinzelung durchgeführt, die zu einzelnen Dosierungsformen gemäß Fig. 6C führt. Fig. 6D zeigt den Querschnitt der Dosierungsform gemäß Fig. 6C. Fig. 6D zeigt, wie die fächerartig gefalteten Bänder 91 vollständig innen aufgenommen sind, und daß der Zentralstreifen 92 durch den Formprozeß etwas nach außen gezwungen wird, so daß ein Teil von ihm zwischen den Rändern der Außenstreifen 93, die mit ihm verbunden sind, freiliegt. Vorzugsweise enthalten die Außenstreifen 93 und der

. 67.

Zentralstreifen 92 keinen aktiven Bestandteil, so daß gewährleistet ist, daß kein aktiver Bestandteil an einer äußeren Oberfläche der einzelnen Dosierungsformen vorhanden ist.

Das vierte grundsätzliche Formverfahren ist das /bzw. Laminieren, "mehrlagige Anordnen" auf das bereits allgemein hingewiesen wurde. Bei diesem Verfahren werden zunächst zwischen etwa 20 und 60 Bandrollen gleichzeitig von einem Mehrfach-Spulenabwickelstand abgewickelt und dann zusammengeführt, so daß sie einen kontinuierlichen Stab bilden. Die 20 bis 60 Bandlagen können alle aus papierähnlichem Material bestehen, das mit einer zur Erleichterung der Abdichtung in einer späteren Stufe geeigneten Beschichtung versehen ist. Sie können auch eine mehrlagige Anordnung aus papierartigem Band und warmverschweißbarem, eßbare polymeren Band bestehen oder können aus einer oder mehreren papierartigen Lagen bestehen, zwischen die abwechselnd warmverschweißbare, eßbare Polymerbänder eingelegt sind. Geeignetes polymeres Material ist beispielsweise ein wasserlösliches Polyoxyäthylen oder ein Celluloseätherderivat mit einem Weichmacher. Jedwache Anzahl der Bänder kann mit aktiver Substanz beladen werden. Vorzugsweise sind die Bänder aus Papiermaterial mit aktiver Substanz beladen.

Bei einem weiteren Verfahren zum Übereinanderstapeln der mit aktiven Bestandteilen beladenen Bänder werden sie direkt von der Aufbringvorrichtung aus zugeführt. Die Breite des Bandes beträgt normalerweise 12 bis 25 cm. Das auf Rollen gelagerte oder von der Aufbringvorrichtung her zugeführte Band kann anfänglich ein mehrfaches der endgültigen Breite aufweisen, und wird dann als Teil des Stapelverfahrens auf die gewünschte endgültige Breite geschnitten bzw. geschlitzt.

Sobald das Band stapelförmig angeordnet ist, wird das entstandene zusammenhängende Bündel einer "Schichtungsstation" zugeführt. Zur Durchführung der Erfindung sind dabei bekannte Vorrichtungen verwendbar, die Streifen flexibler Filme oder Bänder zusammenbringen und aus ihnen ein Laminat herstellen. Wie bereits erläutert, hängt die Aufbringfläche aktiver Substanz auf die Bandstreifen oder -blätter beispielsweise vom Verfahren der Abdichtung des mehrlagigen Körpers. Das Schneiden und Endbearbeiten des Körpers kann ebenfalls unterschiedlich erfolgen. Beispiels-

709826/1034

- 6P.

weise können Körper in dem oben beschriebenen Drehformverfahren verarbeitet werden. Die Schichtungsstation könnte auch aus einem Paar sich hin- und herbewegender Stempelplatten bestehen, die die Dosierungsformen aus dem kontinuierlich geförderten Bandstapel formen, abdichten und schneiden. Eine typische Stempelplatte hätte eine Oberfläche von etwa 25 x 25 cm.

Die erfindungsgemäß hergestellten mehrlagigen Körper sind in einer speziellen Ausführungsform dadurch ausgezeichnet, daß sie nur an den Rändern abgedichtet sind und nicht jede Lage völlig mit den benachbarten Lagen verbunden ist. Es hat sich unerwarteterweise herausgestellt, daß zufriedenstellende Dosierungsformen aus einem Stapel von Bandlagen hergestellt werden können, bei dem bis zu 6 Lagen aus papierartigem Band zwischen Bandlagen aus einem warmverschweißbaren polymeren Material zwischengelegt sind, in dem auf den Stapel in der Schneidvorrichtung während der Vereinzelung Wärme und Druck aufgebracht wird. Während der Vereinzelung werden die polymeren Bandlagen im Stapel durch die Wärme und den Druck verformt und "gespreizt", so daß sie die Ränder der zwischenliegenden Papierbandlagen überdecken und abdichten. Die oberste und unterste Lage eines solchen Schichtkörpers muß aus polymerem Material bestehen. Bevorzugt wird das Medikament bei einem Papier-Polymer-Bandstapel auf die Papierlagen des Bandes aufgebracht. Ein solcher, nur an seinem Umfang verschlossener mehrlagiger Körper weist ^{eine} wesentlich größere Medikamentenfreigaberate auf als ein ähnlicher Bandstapel, der völlig laminiert ist.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung der Dosierungsformen aus dem Bandstapel besteht darin, den Stapel zwischen drehenden Zylindern hindurchzuführen, die am äußeren Umfang einzelne Dualstempel haben. Dabei werden die Dosierungseinheiten aus dem kontinuierlich zugeführten Bandstapel ausgeformt, verschlossen und geschnitten, während sich der Bandstapel zwischen solchen drehenden Zylindern hindurchbewegt.

Die Verwendung von Anordnungstechniken, wie sie oben beschrieben sind, bringt einige Vorteile bezüglich der pharmazeutischen Herstellung. Zunächst schafft die Anordnungstechnik Barrieren, die den Einbau zweier oder mehrerer therapeutisch aktiver, inkompatibler Substanzen ermöglichen, ohne daß stabilisierende Substanzen zugesetzt werden müssen oder eine spezielle Zusammenmischtechnik verwendet werden muß, wie beispielsweise die Einkapselung einer oder mehrerer Bestandteile. Weil bis zu beispielsweise 60 Lagen zur Bildung eines Körpers verwendet werden können, ist diese Ausführungsform der Erfindung ideal für pharmazeutische Präparate mit einer großen Zahl aktiver Substanzen geeignet, wo es zahlreiche Möglichkeiten von Inkompatibilitäten gibt, beispielsweise bei Multi-Vitamin-Präparaten. Des weiteren macht die isolierende Wirkung der Lagen des Körpers und die Ablagerung der aktiven Substanz auf das Band im trockenen Zustand diese Technik ideal zur Herstellung von schäumenden Präparaten geeignet. Bei solchen Präparaten muß das Bandmaterial derart sein, daß es sich leicht auflöst oder in Wasser dispergiert. Weiter ist das Aufbringen von aktivem Bestandteil auf das Band im trockenen Zustand dann vorteilhaft, wenn die aktive Substanz durch Feuchtigkeit ungünstig beeinflußt wird.

Bezüglich der ^{anordnung}Übereinander-~~liegt~~ es weiter im Rahmen der Erfindung, die Zusammensetzung der verschiedenen Lagen innerhalb eines Körpers zu verändern sowie zu steuern, ob jede Lage mit aktiver Substanz bedeckt wird. Die Oberfläche der obersten und untersten Lagen eines Körpers, die freiliegen, werden nicht beschichtet, wodurch die aktive Substanz im Inneren aufgenommen ist. Beispielsweise wurde gefunden, daß eine Zwischenanordnung von ein oder mehreren Lagen aus auf Stärke basierendem Material in einem celluloseartigen Körper dem Körper zu mehr Elastizität verhilft als eine Erhöhung der Weichmachermenge in der Zusammensetzung der Celluloselagen.

Bei dem oben erläuterten Formverfahren wird erfindungsgemäß vorgezogen, das Band mit aktivem Bestandteil in feuchter Form zu

.70.

beladen, wenn das Formen durch dichtes Wickeln oder fächerförmiges Falten geschieht. Die Drehformungs- und mehrlagige ^{verfahren} Anordnungs-/eignen sich zum Aufbringen von aktiver Substanz in nasser oder trockener Form in gleicher Weise, wobei die Wahl von den Eigenschaften des verwendeten aktiven Bestandteils abhängt, beispielsweise der Löslichkeit in dem speziell verwendeten Lösungsmittel, der Stabilität gegenüber Feuchtigkeit und ähnlichem.

Vereinzelung

Die Vereinzelung kann nicht erläutert werden, ohne daß auch das Verschließen erläutert wird und ohne daß vorher die Verarbeitung diskutiert worden ist, weil beim Schneiden oder Vereinzeln der geformten Bänder aktiver Bestandteil an einer oder mehrerer der äußeren Oberflächen freizuliegen kommen könnte. Eine Ausnahme davon wäre lediglich dadurch gegeben, daß beim Beladen aktive Substanz in kurzen Intervallen und nicht kontinuierlich aufgebracht wird, wodurch die aktive Substanz "fleckweise" abgelagert und allseitig von unbeladenem Band umgeben wäre. Im Hinblick auf die Herstellungsausrüstung und die Notwendigkeit, die Unversehrtheit der abgelagerten Beschichtung für eine On-line-Prüfung aufrechtzuerhalten, wird vorgezogen, die aktive Substanz kontinuierlich auf das Band in einer genügenden Menge aufzubringen, so daß beim Vereinzelungsvorgang Dosierungsformen mit einer therapeutisch wirksamen Dosis entstehen. Bei bestimmten hier beschriebenen Vorgängen, beispielsweise der fächerförmigen Faltung, können die Außenränder des Bandes von aktiver Substanz freibleiben, damit diese später tatsächlich im Inneren aufgenommen ist und in bestimmten Fällen überschüssiges Band entsteht, das zum Verschließen der vereinzelten Dosierungsformen verwendet werden kann.

Das Schneiden bzw. Durchtrennen des geformten Bandes muß so durchgeführt werden, daß das Band nicht verformt wird. Der Trennvorgang selbst kann durch stationäre oder drehende Messer in ein- oder zweistufigen Werkzeugen oder mit anderen herkömmlichen Verfahren erfolgen. Damit das verarbeitete Band beim Durch-

709826/1034

trennen nicht verformt wird, können verschiedene Schnitte unter verschiedenen Winkeln ausgeführt werden. Auch kann, wie oben bei der Drehformung erläutert, das geformte Band anfänglich leicht aufgebördelt oder eingeritzt werden, damit die Verformung ausgeglichen wird, die durch die mit hoher Geschwindigkeit erfolgende Vereinzelung erfolgt.

Das geformte, beladene Band kann durch einzelne Trennung vereinzelt werden, d.h. es kann jeweils eine Einheit durch ein Abschneiden exakter Längsstücke von einem Stab ausgebildet werden, oder, bevorzugt können mehrere Einheiten gleichzeitig ausgebildet werden, indem beispielsweise ein dicht gewickelter Stab unter Verwendung einer Anzahl gleichmäßig voneinander entfernter Schneidkanten in mehrere Dosierungseinheiten zertrennt wird. Ein weiteres Verfahren zur gleichzeitigen Herstellung mehrerer Dosierungseinheiten wäre die Verwendung von Formstempeln, die einzeln oder doppelt

.. drehbar angebracht oder hin- und herbeweglich auf Platten angebracht sind und ein mehrschichtiges Band oder eine dicht gewickelte stabartige Struktur zertrennen. Die Gestalt der fertigen Dosierungsform hat vorzugsweise ein kosmetisch annehmbares Aussehen und ist derart, daß mehrere solche Gestalten in eine Stempelplatte ohne wesentlichen Freiraum mit Ausnahme am Umfang einpassen, wie beispielsweise bei rechteckiger, quadratischer oder vorzugsweise hexagonaler Gestalt.

Die Gestalt der aus Stäben erzeugten Dosierungsformen kann ebenfalls durch die Form der Messer bestimmt werden. Das Messer beispielsweise könnte rechtwinkelige Form haben und an seinen parallelen größeren Seiten leicht gekrümmt sein, so daß die Enden der damit geschnittenen Dosierungsformen etwa abgerundet sind. Andere Abänderungen sind dem Fachmann geläufig. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die verarbeiteten Dosierungsformen während der Vereinzelung seitlich derart abgestützt werden müssen, daß die Ausbildung von Falten oder anderen Unregelmäßigkeiten vermieden wird,

42.
Die Vereinzelung und der endgültige Verschuß können kombiniert werden. Zum Verschließen bzw. Abdichten der Dosierungsformen gibt es zwar zahlreiche Möglichkeiten, die gebräuchlichste, mit der Vereinzelung kombinierte Möglichkeit besteht im Aufbringen von Hitze und/oder Druck. Zusätzlich zur Abdichtung der beschnittenen Ränder der Dosierungsform durch Aufheizen des Schneidwerkzeugs können Wärme und Druck über das zum Binden des Schichtkörpers verwendete Werkzeug aufgebracht werden. Auch die Verwendung von Feuchtigkeit oder eines flüchtigen Lösungsmittels zur Abdichtung des nachlaufenden Randes des dicht gewickelten Stabes, die oben erläutert wurde, kann auf den Schneid- bzw. Trennvorgang ausgedehnt werden, indem ein solches Lösungsmittel auf die Schneidfläche aufgebracht wird. Wärme und/oder Druck können für eine wirksame Abdichtung auch gleichzeitig aufgebracht werden.

Die Verfahren, nach denen die vereinzelt, erfindungsgemäß hergestellten Dosierungsformen abgedichtet werden können, sind in der Kunststoffverarbeitungs- und Laminiertechnik nicht ungebrauchlich. Zu ihnen gehört zusätzlich die Verwendung von Wasser oder flüchtiger Lösungsmittel, wie beispielsweise Äthanol, Methanol und Chloroform, das Aufbringen von Druck und Wärme, das Aufbringen eines getrennten Adhäsionsmittels, Infrarot-Beheizung, Ultraschallbindung, Einkapselung oder Kombinationen der genannten Möglichkeiten. Ein bevorzugtes Verfahren der Abdichtung von Dosierungsformen ist die Verwendung einer Umhüllung, die erforderlichenfalls bedruckt werden kann. Eine solche Umhüllung kann beispielsweise eine dünne Schicht aus eßbarem, polymerem Material, wie beispielsweise Hydroxymethylcellulose, modifizierte Stärke und Gelatine sein, die auf die Dosierungseinheiten in einem Bad aufgebracht wird, in das die Dosierungseinheiten eingetaucht werden. Eine solche Schicht könnte beispielsweise durch das Entweichen eines flüchtigen Lösungsmittels selbstdichtend sein. Bevorzugtere Verfahren zum Aufbringen einer dichtenden Schicht auf die vereinzelt Dosierungseinheiten sind die Einkapselung und die Taschendichtung.

Beim ersten dieser Verfahren werden die festen Dosierungsseinheiten zwischen sich gegenseitig annähernde Lagen eines flexiblen Films aus beispielsweise Gelatine hindurchgeführt, die die Dosierungsformen derart umgeben, wie in Fig. 6A dargestellt. Der Gelatinefilm wird dann warmverschweißt und auf Form geschnitten. In der pharmazeutischen Industrie ist eine Vorrichtung zum Einkapseln von Flüssigkeiten mittels dieses Verfahrens bekannt. Eine solche Vorrichtung kann in einfacher Weise so umgebaut werden, daß damit die Dosierungsformen eingekapselt werden können.

Ein zweites Verfahren ist die Taschendichtung, die mittels wenigstens den folgenden beiden Methoden durchgeführt werden kann. Bei der ersten Methode werden vorgeformte Taschen aus einem Material, wie beispielsweise Gelatine oder ein Cellulosederivat in einer Vorrichtung vorgeformt, die beispielsweise beim Kunststoffgießen, d.h. Spritzgießen bekannt ist. Die vereinzelt Dosierungsformen werden automatisch mit hoher Geschwindigkeit in diesen Taschen angeordnet und die Taschen werden dann mittels einer Deckschicht bedeckt, die durch eines der oben genannten Verbindungsverfahren, beispielsweise durch Ultraschallschweißen mit der Tasche verschweißt wird. Die Taschen werden durch Schneiden mit einer stationären oder drehenden Schneidkante voneinander getrennt. Die Wände der vorgeformten Tasche sind normalerweise dicker als die Deck- oder Schließlage. Die Schließlage jedoch hat eine ausreichende Dicke, damit sie die Dosierungsform schützt. Dabei ist die Dicke der Decklage derart, daß die Dosierungsform aus der Tasche durch die Decklage hindurch innerhalb kurzer Zeit nach der Einnahme freigegeben wird, normalerweise innerhalb weniger Sekunden nach dem Erreichen des Magens. Die Tasche kann auch aus zwei identischen Hälften gebildet sein, die nach den oben genannten Verfahren miteinander verbunden werden.

Eine Alternative zur beschriebenen Taschendichtung besteht in der Herstellung eines kontinuierlichen Trägerbandes oder -streifens aus einem Material, wie es oben für die Taschen beschrieben worden ist. In dieses Trägerband werden Löcher eingestanz, die die Dosierungsformen, beispielsweise fächerförmig gefaltete Dosierungsformen gemäß Fig. 6A, genau aufnehmen. Bei dieser Durchführungs-

form werden die vereinzelt Dosierungsformen in den Löchern beispielsweise mittels eines Zapfens durch das Loch und eines zweiten Zapfens oben auf der vereinzelt Dosierungsform, um sie unter Druck zu halten, angeordnet. Der Streifen wird dann durch Hinzufügen einer Ober- und Unterlage aus ähnlichem Material abgedichtet, wobei die Kompression der Dosierungseinheiten aufrechterhalten wird. Die Dicke des Streifens ist in keinem Fall größer als die der Dosierungseinheiten, Der Streifen kann jedoch dünner als die Dosierungsform sein, jedoch nicht weniger als etwa die halbe Dicke. Aus mehreren Gründen hat der Trägerstreifen bevorzugt etwa die Dicke der Dosierungsform. Zunächst kann der dichtende Film so dünn sein wie oben im Zusammenhang mit der Tasche beschrieben, weil er bei dem Abdicht- bzw. Verbindevorgang nicht deutlich verformt wird. Zweitens wird ein dickeres Trägerband bei der Perforierung und bei der Vereinzelung einer Verformung weniger stark ausgesetzt. Drittens können bei einem dickeren Streifen die Löcher enger benachbart ausgebildet werden, was einen minimalen Abfall ermöglicht. Wenn die Dosierungsform in dem Trägerstreifen angeordnet ist und abgedichtet bzw. verschlossen ist, wird der Streifen wieder, wie hier beschrieben, vereinzelt. Ein Vorteil sowohl des Taschen- als auch des Trägerstreifenkonzepts liegt darin, daß sich dort Bandmaterial an der äußeren Oberfläche befindet, die keine aktive Substanz enthält und die Fertigbearbeitungen unterworfen werden könnte, wie beispielsweise einer Aufprägung, einer Abflachung und ähnlichem, ohne daß dabei das Risiko eines Verlustes aktiver Substanz besteht. Auch erleichtert der Gebrauch des Taschen- oder Trägerstreifenkonzepts die Verwendung verschiedener Farben für die fertige Dosierungsform, beispielsweise durch Herstellung des Trägerbandes, der Verschlußstreifen oder der Dosierungseinheiten selbst in kontrastierenden Farben, wodurch ein gefälliges und kennzeichnendes Aussehen erzielt werden kann.

Das für die Herstellung der Tasche, des zentralen Trägerstreifens und der oben genannten Verschlußfilme ^{verwendete Material} muß wie die Bänder selbst genaue Prüfungen bestehen. Zusätzlich zu den auf der Hand liegenden

pharmazeutischen Kriterien bezüglich der Reinheit, guter Haltbarkeit, Nichttoxizität und Kompatibilität mit der verwendeten aktiven bzw. Wirksubstanz, muß das Material gute Oberflächenqualität, Farb- und Druckfarbempfindlichkeit, strukturelle Unversehrtheit, Verformbarkeit, Abmessungsstabilität und Freigabeeigenschaft für aktiven Bestandteil in Wasser aufweisen. Bevorzugte Substanzen für diese Verwendung sind Hydroxypropylcellulose und Methylcellulose. Eine besonders bevorzugte Zusammensetzung enthält Hydroxypropylcellulose, eine Stärke oder ein Stärkederivat als ein Streckmittel und Sprengmittel, einen Weichmacher, wie beispielsweise Polyäthylenglycol, geeignete Farbstoffe, beispielsweise Titandioxid und ein Antioxidationsmittel, beispielsweise BHT.

Qualitätssicherung

Einer der größten, mit den erfindungsgemäßen Dosierungsformen erzielten Vorteile, liegt darin, daß sie einer zerstörungsfreien On-line-Qualitätssicherung zugänglich sind. Der Ausdruck "zerstörungsfrei" ist hier im praktischen Sinne und nicht genau wörtlich gemeint. Damit ist gemeint, daß die Qualitätskontrolle der Dosierungsformen während der mit hoher Geschwindigkeit erfolgenden Herstellungsvorgänge erfolgt, wobei der tatsächliche Verlust deutlich unter 1 % liegt, weil die Dosierungsformen mit einer kleinen Standardabweichung und entsprechend einem Herstellungsüberschuß hergestellt werden können, der unter dem Standard liegt, der in der pharmazeutischen Industrie gegenwärtig normalerweise gilt, wird der sehr kleine Prozentsatz der beim Prüfen verlorenen Dosierung im wesentlichen Null, wenn man die Gesamttoleranzen der gegenwärtigen Herstellungsprozesse berücksichtigt.

Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen weisen als fertiges Produkt die Qualitätssicherheit des Herstellungsprozesses auf, ein Konzept, das in der pharmazeutischen Industrie hervorstechend

76.

2656387

ist. Die On-line-Prüfvorgänge, die diese Sicherheit geben, sind von anerkannten pharmazeutischen Qualitäts-Prüfverfahren deutlich verschieden, wie chemischer und physikalischer Kontrolle der Bestandteile der Dosierungsform vor Beginn der Herstellung, unter Zerstörung erfolgender Prüfung der festen Dosierungsformen nach Beendigung der Herstellung bezüglich physikalischer Charakteristika, beispielsweise Lösungsraten, Einfall der Abdeckung und ähnliches sowie chemischer Charakteristika, wie Wirksamkeit, Vorhandensein von Inkompatibilitäten und ähnliches und physische Qualitätsprüfungen der festen Dosierungsformen wie beispielsweise manuelle Inspektion zweifarbiger Kapseln, um sicherzustellen, daß jede Enden mit kontrastierenden Farben hat. Solche Prüfungen, die anerkannt und in der pharmazeutischen Industrie allgemein durchgeführt und in den offiziellen Zusammenfassungen beschrieben sind, haben keinerlei Beziehung mit einer On-line-Herstellungskontrolle, die ein wesentliches Merkmal der festen erfindungsgemäßen Dosierungsformen ist, und legen diese auch nicht nahe. Bestimmte herkömmliche Verfahren, wie beispielsweise strikte Qualitätskontrolle und Prüfung aller Bestandteile vor dem Herstellungsprozeß bilden jedoch einen festen Bestandteil der hier beschriebenen Dosierungsformen, sowie es bei jeder einwandfreien pharmazeutischen Herstellung üblich ist.

Die On-line-Qualitätsüberprüfung der Herstellung der neuen erfindungsgemäßen Dosierungsformen wird durch die Tatsache geschaffen, daß alle hier beschriebenen Formen ausgehend von einem kontinuierlichen, eßbaren Band hergestellt werden, das einer zerstörungsfeien Prüfung zugänglich ist. Zunächst wird die Bandherstellung selbst bezüglich physischer Charakteristika des Bandes überwacht, damit sichergestellt ist, daß das Band gleichmäßig und frei von Defekten ist. Beispielsweise kann das Band durch einen Resonanzhohlraum hindurchgeführt werden, in dem eine durch das Band hindurchtretende Mikrowelle kontinuierlich die Banddicke überwacht, d.h., wenn eine Resonanzfrequenz eingestellt ist, zeigen ihre Änderungen Veränderungen der Banddicke an. Andere Möglichkeiten der Überwachung der Banddicke

709826/1034

sind beispielsweise die Laserstrahlstreuung, eine Fluidabtastung und unmittelbar berührende Sensoren. Erfindungsgemäß ist es auch möglich, das Flächengewicht des Bandes und Defekte zu prüfen.

Zur Prüfung des Flächengewichtes des Bandes wird die Absorption weicher Röntgenstrahlen bevorzugt, beispielsweise Röntgenstrahlen mit einer Wellenlänge von etwa 4 Angström. Betastrahlenabsorption unter Verwendung einer PM 147 Quelle ist ebenfalls geeignet. Banddefekte, wie Flecken, Löcher und Streifen können durch Laserstrahlscannen festgestellt werden. Löcher im Band können auch durch das mit elektrischer Entladung arbeitende Verfahren festgestellt werden, das eine handelsübliche Ausrüstung verwendet.

Die oben aufgeführten Verfahren sind sowohl dort anwendbar, wo das Band eine zweite Beschichtung in Form eines oder mehrerer zusätzlicher Bänder erhält oder wo auf ein beladenes Band eine Schutzschicht aufgebracht wird. Laserscanning ist bei der On-line-Qualitätsprüfung solcher Beschichtungen besonders vorteilhaft.

Ein zweites größeres Feld der erfindungsgemäßen On-line-Qualitätssicherung ist die Überprüfung der auf das Band aufgetragenen Menge an aktiver Substanz und die Überprüfung der Gleichmäßigkeit des Aufbringvorgangs. Es sei hier in Erinnerung gerufen, daß ein wesentlicher Vorteil des Verfahrens, nach dem die erfindungsgemäßen Dosierungsformen hergestellt werden, darin liegt, daß die aktive Substanz auf das Band in einer Form aufgebracht wird, die später zu beschreibenden Prüfverfahren zugänglich ist, d.h. in einer feinverteilten Form oder als ein feiner Film.

Für die Prüfung der Gleichmäßigkeit der Ablagerung der aktiven Substanz gibt es verschiedene Verfahren. Beispielsweise kann zur Messung der Ultraviolett-Absorption eines hochabsorbierenden Systems aktive Substanz-Band ein Photonen-zähler verwendet werden. Es kann auch die Absorption weicher Röntgenstrahlen mit einer

Wellenlänge von etwa 4 Angström und Betastrahlenabsorption verwendet werden. Bevorzugt wird eine Lichtstreuapparat, weil diese in idealer Weise zur Überwachung der Teilchengröße und -konzentration in der Pulverwolke oder auf dem Band geeignet ist. Vorrichtungen für solche Vorgänge sind im Handel erhältlich.

Die oben beschriebenen Verarbeitungs-, Vereinzelungs- und Fertigbearbeitungsstufen eignen sich ebenfalls für On-line-Prüfungen, wie sie oben bezüglich des Bandes beschrieben wurden. Solche Prüfungen enthalten selbstverständlich physische Parameter des Bandes nach der Verarbeitung, wie Abmessungen, Dicke, Gleichmäßigkeit und ähnliches. Ähnliche Prüfungen können an den vereinzelt Dosierungsformen bezüglich ihrer Gestalt, Gleichmäßigkeit und ähnliches erfolgen.

Die Erläuterung hat sich bisher in erster Linie auf Einrichtungen bezogen, mit denen die Dosierungseinheiten während der Produktion on-line und zerstörungsfrei geprüft werden. Innerhalb der Erfindung und ohne von der Bedeutung des Ausdrucks "zerstörungsfreie Prüfung" abzuweichen, sind zwei zusätzliche Tests möglich.

Bei einem ersten solchen Vorgang wird ein kleiner Teil des Bandes periodisch On-line durch Abtrennen mittels Messern, Stempeln, Fluiddüsen oder eines Laserstrahls entfernt. Der Teil des entfernten Bandes zerstört nicht die Unversehrtheit des Bandes oder beeinflusst irgendwelche Verarbeitungsvorgänge nachteilig. Die Bandprobe kann entnommen werden, bevor oder nachdem die aktive Substanz aufgebracht wird, oder, in manchen Fällen, während früher Stufen der Verarbeitung, beispielsweise wenn einige Bänder in einem vorläufigen Schichtungs- oder Faltvorgang gestapelt sind. Die auf diese Weise entnommene Probe wird chemisch sowohl bezüglich des Bandmaterials als auch der aktiven Substanz analysiert. Diese Analyse wird auch auf quantitativer Basis, insbesondere bezüglich der aktiven Substanz, durchgeführt.

-79.

Zusätzlich zu der "Fleckanalyse" werden Proben der fertigen Dosierungsformen entnommen und On-line-Eigenschaftsprüfungen unterworfen. Eine solche Prüfung ist zwar gegenwärtig bei den meisten in den USA auf dem Markt befindlichen festen Dosierungsformen erforderlich, sie wird jedoch nicht während der Herstellung On-line ausgeführt, wie bei der Erfindung. Zunächst muß daran gedacht werden, daß die erfindungsgemäßen Dosierungsformen infolge ihres Herstellprozesses nicht Chargenbeschränkungen unterliegen. Eine "Charge" der Erfindung kann die Anzahl von Dosierungseinheiten sein, die zwischen zwei Eigenschaftsspezifikationen erfüllenden Proben liegen, vorausgesetzt, daß die Anzahl nicht die Probenentnahmeerfordernisse der Federal Food and Drug Administration übersteigt. Weil die im Zusammenhang mit der Erfindung betrachteten Probeentnahmeverfahren solche Erfordernisse ganz erheblich übertreffen, kann eine "Charge" von Dosierungseinheiten jede geeignete Anzahl sein, beispielsweise eine Anzahl von Einheiten, die aus einer gegebenen Produktionsmenge aktiver Substanz hergestellt werden können.

Ein zweiter besonderer Aspekt der Eigenschaftsprüfungen der erfindungsgemäßen Dosierungsformen liegt darin, daß die Ergebnisse dieser Prüfungen ebenso wie die aller anderen hier erläuterten On-line-Prüfungen in einem Computer verarbeitet werden können und zur Einstellung der Parameter des Herstellungsprozesses verwendbar sind. Ein negatives Ergebnis irgendeiner Prüfung zeigt auf diese Weise den Beginn einer Herstellungsreihe von Dosierungseinheiten an, die isoliert werden müssen und das nächstfolgende positive Ergebnis nach Korrekturen beendet automatisch diese Reihe. Die zwischen diesen beiden Prüfungen hergestellten Dosierungseinheiten müssen dann weiter geprüft werden, um festzustellen, wie viele den Richtlinien entsprechen. Wo am Band On-line-Prüfungen durchgeführt werden, beispielsweise bezüglich der aufgetragenen Menge an aktiver Substanz, kann ein negativer Wert automatisch zum gleichzeitigen Auslösen von zwei Funktionen verwendet werden. Zunächst kann das Band mit einem Fleck nicht giftigen Farbstoffes markiert werden, wodurch die Herstellung zeitweilig angehalten und ein Teil des Bandes von Hand entnommen werden kann. Des weiteren veranlaßt die Auslesung

709826/1034

über einen Computer eine Einstellung der Menge an auf das Band geladener aktiver Substanz, um die Menge so zu vergrößern oder verkleinern, daß sie den Spezifikationen entspricht. Wenn das sich durch die Prüfeinheit hindurchbewegende Band wieder den Spezifikationen entspricht, kann auf dem Band automatisch ein zweiter Fleck angebracht werden, wodurch die nicht den Erfordernissen entsprechende Bandlänge markiert ist. Ähnliche Vorgänge können an allen On-line-Prüfstellen durchgeführt werden.

Bezugnehmend auf die Eigenschaftsanalyse können statistische Proben fertiger Dosierungseinheiten entnommen und automatisch in irgendwelche Prüflösungen eingebracht werden, wo ihre Auflösungsgeschwindigkeit geprüft wird. Die speziellen zur Prüfung der Auflösung der Einheitsdosierungsformen verwendeten Kriterien hängen von der oder den vorhandenen aktiven Substanzen ab. Beispielsweise kann eine Probendosierungseinheit einem geeigneten Lösungsmittel zugeführt werden, wodurch eine Lösung des aktiven Bestandteils entsteht. Die entstehende Testlösung kann photometrisch abgetastet werden, um die Konzentration des aktiven Bestandteils in Abhängigkeit von der Zeit nach Einbringen der Testeinheit aufzuzeichnen. Andere mögliche in der Testlösung gemessene Indikatoren sind beispielsweise Veränderungen des pH, Farbe, Wärme, chemische Reaktion und ähnliches. Einrichtungen, in denen diese Veränderungen automatisch in Abhängigkeit von der Zeit aufgezeichnet werden können, sind dem Fachmann bekannt. Sobald die Information bezüglich der Auflösung aufgezeichnet ist, kann sie in einem System, beispielsweise in einem Computer, zu Einstellungen der Bildungs-, Vereinzelungs-, Fertigbearbeitungs- und Verschleißvorgänge verwendet werden, wie es zur Korrektur oder Verbesserung der Meßwerte erforderlich ist.

Mit den hier beschriebenen On-line-Prüfverfahren kann in allen Fällen das gesamte Band geprüft werden, beispielsweise mittels einer Vorrichtung, die die Banddicke prüft. In bestimmten Fällen aber kann eine Prüfung des gesamten Bandes aus ökonomischen Gründen nicht ratsam sein. Beispielsweise ist es möglich, eine

kleine Bandfläche mittels eines Lichtstreuensensors zu prüfen, und ist es weiter möglich, zwei oder mehr Fühlvorrichtungen nahe benachbart anzubringen, um eine entsprechende Anzahl schmaler Breiten innerhalb eines durchlaufenden Bandes abzutasten. Die Kosten der Ausrüstung, die für eine Abtastung des gesamten Bandes erforderlich ist, können dies jedoch ausschließen. Deshalb kann die Prüfausrüstung in den Fällen, in denen nur begrenzte Bandflächen geprüft werden, so angebracht werden, daß sie über die Breite des Stabes hin- und herbewegt werden kann. Der Prozentsatz des Bandes und entsprechend der fertigen Dosierungseinheiten, die auf diese Weise geprüft werden, übersteigt bei weitem jegliches gegenwärtige zerstörungsfreie Prüfverfahren der pharmazeutischen Industrie.

Fertigbearbeiten und Drucken

Wie bereits verschiedentlich erwähnt, können die Fertigbearbeitungsvorgänge für die Dosierungsformen unabhängig oder vorzugsweise in Kombination mit anderen Vorgängen, beispielsweise der Vereinzelung, ausgeführt werden. Die Fertigbearbeitung der Dosierungsformen ist in zwei grundsätzliche Aspekte einteilbar, nämlich die Gleichmäßigkeit der Oberfläche der Dosierungsform und das Finish oder Aussehen der Oberfläche.

Die Gleichmäßigkeit der Oberfläche der Dosierungsformen kann je nach der verwendeten Vereinzelungstechnik und je nach dem, ob ein Verschleißvorgang erfolgt, ein Problem sein oder nicht. Beispielsweise kann eine kleine Unregelmäßigkeit oder ein kleiner Rand dort sichtbar sein, wo die Schneidvorrichtung zusammenkommt, wenn ein beschichteter Bandstapel, wie oben beschrieben, in eine spezielle Gestalt geschnitten wird. Auch kann aus der Vereinzelung der durch die anderen bevorzugten Verarbeitungsvorgänge hergestellten Dosierungsformen eine Unregelmäßigkeit an den Enden oder Seiten auftreten. Insgesamt aber minimalisieren die erfindungsgemäßen Verarbeitungstechniken das Auftreten solcher Unregelmäßigkeiten.

Hier beschriebene Unregelmäßigkeiten können durch leichte Abrasion beseitigt werden, beispielsweise indem die Dosierungseinheiten mit oder ohne dem Vorhandensein einer milden, abrasiven Substanz, wie beispielsweise Salzkristallen, einer rollenden Wirkung ausgesetzt werden. Diese Wirkung muß in den meisten Fällen Druckvorgängen vorausgehen.

Das Oberflächenaussehen, d.h. der Glanz der Dosierungsformen, kann zwischen leicht ^{bzw. matt} ~~rauh~~ und hochglänzend liegen, je nach der verwendeten Technik und dem erwünschten Finish. Wenn Verschleißtechniken, beispielsweise Taschenverschließen oder Einkapselung verwendet werden, kann der Glanz der fertigen Oberfläche durch bloße Auswahl des zur Bildung der Abdichtung verwendeten Materials eingestellt werden. Das gleiche gilt, wenn eine Umhüllung zum Abdichten der Dosierungsformen verwendet wird. Bei solchen Abdichtvorgängen müssen die Unregelmäßigkeiten im allgemeinen nicht vollständig beseitigt werden, weil die Umhüllung eine vollständige Stetigkeit der Oberfläche sicherstellt.

Der Druckvorgang hängt ähnlich von der verwendeten Verarbeitungs- und Verschlusstechnik ab. Das Band selbst kann an jeder Stelle des gesamten Herstellungsvorganges bedruckt werden. Beispielsweise kann die äußere Lage einer mehrlagigen bzw. laminierten ^{Dosierungsform} / vor der Verarbeitung als Teil des Vereinzelungsvorgangs oder sogar nach der Vereinzelung bedruckt werden. Durch dichtes Wickeln hergestellte Dosierungsformen können noch in dem zusammenhängenden Stab oder Stapel bedruckt werden. Wenn die Dosierungsformen durch Aufbringen einer Umhüllung abgedichtet werden, erfolgt das Bedrucken vorzugsweise nach Aufbringen der Umhüllung, obwohl auch die Dosierungsform bedruckt werden kann und danach eine durchsichtige Umhüllung aufgebracht werden kann. Das Bedrucken von festen Einheitsdosierungsformen vor Abschluß ihrer Herstellung bzw. Zusammenmischung, wie es hier in Betracht gezogen wird, ist ein in der pharmazeutischen Industrie einzigartiges Konzept.

Die Auswahl eines Druckverfahrens hängt von mehreren Faktoren ab, deren wichtigster die physikalische Natur des zu bedruckenden Substrates ist. Die Auswahl eines geeigneten Verfahrens hängt ebenfalls in einem gewissen Ausmaß von der Stelle im gesamten Herstellungsprozeß ab, an der das Bedrucken erfolgt, d.h., ob das Band vor der Verarbeitung bedruckt wird, die fertig bearbeiteten Dosierungsformen bedruckt werden oder das Bedrucken an einer Zwischenstelle erfolgt, beispielsweise in Kombination mit anderen Vorgängen, wie beispielsweise der Vereinzelung. Das Druckverfahren und die zugehörige Vorrichtung können unter den folgenden gewählt werden: Offset- oder direktes Zeichendrucken, Offsetgravur, Lithographie, elektrostatische Pulvergravur, elektrostatische Schirmschablone, Farbstrahl und ähnliches. Von diesen ist die Offsetgravur das bevorzugte Verfahren, obwohl andere Verfahren in speziellen Fällen verwendet werden können und neue Druckverfahren, wie sie zugänglich werden und an die hier beschriebene Technologie anpaßbar sind, als im Rahmen der Erfindung liegend betrachtet werden.

Aus der vorhergegangenen Diskussion der Fertigverarbeitungs- und Druckvorgänge ergibt sich, daß die Farbe der Dosierungsformen sowohl bezüglich Farbton als auch bezüglich Intensität auf vielfältige Weise verändert werden kann. Zunächst kann das Bandmaterial selbst eine Farbe enthalten, die beim Zusammenfügen der Bandlagen während der verschiedenen Verarbeitungsvorgänge eine Intensität ergeben kann. Die Farbe kann auch aus einer Umhüllung oder Abdichtlage resultieren. Wenn das Abdichten mittels der Taschen- oder Einkapselungsmethode erfolgt, sind zwei oder mehr Kontrastfarben möglich, indem die Farbe der verschiedenen Teile unterschiedlich ist. Die durch Schichtung hergestellten Dosierungsformen können dadurch unterschiedliche Farben aufweisen, daß lediglich die Farbe der der Schichtvorrichtung zugeführten Bänder unterschiedlich ist. Andere Abänderungen dieser Techniken sind dem Fachmann geläufig.

709826/1034

. 84.
Aktiver Bestandteil

2656387

Die erfindungsgemäßen Dosierungsformen sind bezüglich der Art der aktiven - bzw. Wirksubstanz, für die sie als Träger dienen, keinen Beschränkungen unterworfen. Die Bezeichnungen "aktive Substanz", "aktiver Bestandteil" und "Medikament", die im Zusammenhang mit der Erfindung synonym gebraucht werden und durch die ganze Beschreibung und Ansprüche hindurch austauschbar sind, können als jegliche Substanz definiert werden, die im Körper eine pharmakologische Antwort hervorruft. Zu diesen Substanzen gehören in keiner Weise einschränkend folgende:

Die Benzodiazepine wie Chlordiazepoxid, Diazepam, Flurazepam, Oxazepam, Chlorozepat und ähnliches. Zusätzliche Stoffe, die unter die Bezeichnung "Benzodiazepin" fallen, sind in "The Benzodiazepines", Garattini, Mussini und Randal, Raven Press 1973, wobei der Inhalt der genannten Veröffentlichung nicht einschränkend ist, genannt.

Andere Beruhigungsmittel wie beispielsweise Reserpin, Thiopropazat und Phenothiazinverbindungen wie Perphenazin, Chlorpromazin und ähnliche;

Sedativa und Hypnotica, wie die Phenobarbitale, Methylprylon, Glutethimide, Ethchlorvynol, Methaqualon und ähnliches;

Psychische Erreger wie beispielsweise Amitriptylin, Imipramin, Methylphenidat und ähnliches;

Narkotische und nichtnarkotische Analgetika wie Codein, Levorphanol, Morphin, Propoxyphen, Pentazozin und ähnliche;

Analgetika-Antipyretika wie beispielsweise Aspirin, Phenacetin, Salizylamid und ähnliches;

Anti-Entzündungsmittel wie beispielsweise Hydrocortison, Dexamethazon, Prednisolon, Indomethacin, Phenylbutazon und ähnliches;

709826/1034

Antispasmodica/Anticholinergica wie beispielsweise Atropin, Papaverin, Propanthelin, Dicyclomin, Clindinium und ähnliches;

Antihistamine/Antiallergica wie beispielsweise Diphenhydramin, Chlorpheniramin, Tripelenamin, Brompheniramin und ähnliches;

Decongestantica, wie beispielsweise Phenylephrin, Pseudoephedrin und ähnliches;

Diuretica wie Chlorotiazid, Hydrochlorothiazid, Flumethiazid, Triamteren, Spironolacton und ähnliches;

ernährungsunterstützende Mittel, wie beispielsweise Vitamine, essentielle Aminosäuren und ähnliches;

Antiparkinson-Agentien, wie beispielsweise L-DOPA alleine und in Kombination mit Potentiatoren wie beispielsweise N¹-DL-Seryl-N²-(2,3,4-Trihydroxybenzyl)Hydrazin;

Androgene Steroide, wie beispielsweise Methyltestosteron und Fluoximesteron;

Progestationale Mittel, wie beispielsweise Progesteron, Ethisteron, Norethynodrel, Norethinodron, Medroxiprogesteron und ähnliches;

Östrogene, wie beispielsweise Österon, Ethinylöstradiol, Diäthylstilbesterol und ähnliches;

Hormonelle Präparate, wie beispielsweise Prostaglandin, ACTH und ähnliches;

Antibiotika/Antiinfektionsmittel, wie beispielsweise die Penizilline, Cephalophorine, Tetracycline, Chlortetracycline, Streptomycin, Erythromycin, Sulfonamide, wie Sulfisoxazol, Sulfadimethoxin, Sulfamethoxazole und andere Mittel wie Nitrofurazon, Metronidazol und ähnliches;

. 86 .
Cardiovasculäre Mittel, wie beispielsweise Nitroglyzerin, Pentaerythritol Tetranitrat, Isosorbiddinitrat, Digitalispräparate, wie Digoxin und ähnliches;

gegen Magensäure wirkende/antiflatulente Mittel, wie beispielsweise Aluminiumhydroxid, Magnesiumcarbonat, Simethicon und ähnliches;

andere therapeutische Mittel und/oder Kombinationen solcher Mittel, deren therapeutische Nützlichkeit bekannt ist.

Die im Zusammenhang mit der Erfindung verwendeten aktiven Substanzen können in freier Form oder in jeder nichttoxischen, pharmazeutisch annehmbaren Form vorhanden sein, in der ihre therapeutische Wirksamkeit erhalten bleibt. Beispielsweise können saure Substanzen als Ester oder Salze mit pharmazeutisch zulässigen anorganischen Basen, wie beispielsweise Natriumsalz, Calciumsalz und ähnlichem, oder organischen Basen, wie beispielsweise Aminen oder quaternären Formen vorhanden sein. Grundsubstanzen können als Salze mit organischen Säuren, wie beispielsweise Azetat, Tartrat und ähnlichem vorhanden sein. Bestimmte Substanzen, wie beispielsweise Ampizillin können in hydratisierter Form vorhanden sein. Im allgemeinen ist jede pharmazeutisch äquivalente Form einer gegebenen aktiven Substanz, die in der pharmazeutischen Präparation für die Substanz bekannt ist, in erfindungsgemäßen Dosierungsformen verwendbar, wobei lediglich die Beschränkung bezüglich der Inkompatibilität mit dem Bandmaterial besteht. In den wenigen Fällen, in denen solche Inkompatibilitäten bestehen können, werden diese durch einfache Versuche festgestellt.

Die Menge an aktiver Substanz oder die Kombination von Substanzen, die in die Dosierungsformen eingebracht werden müssen, ist normalerweise diejenige Menge, die als die therapeutisch wirksame Dosierung des jeweiligen Medikaments bekannt ist. Im allgemeinen sollte die Menge eines in einer einzelnen Dosierungsform vorhandenen aktiven Bestandteils nicht über 500 mg liegen, wobei einer praktische obere Grenze bei etwa 750 mg liegt.

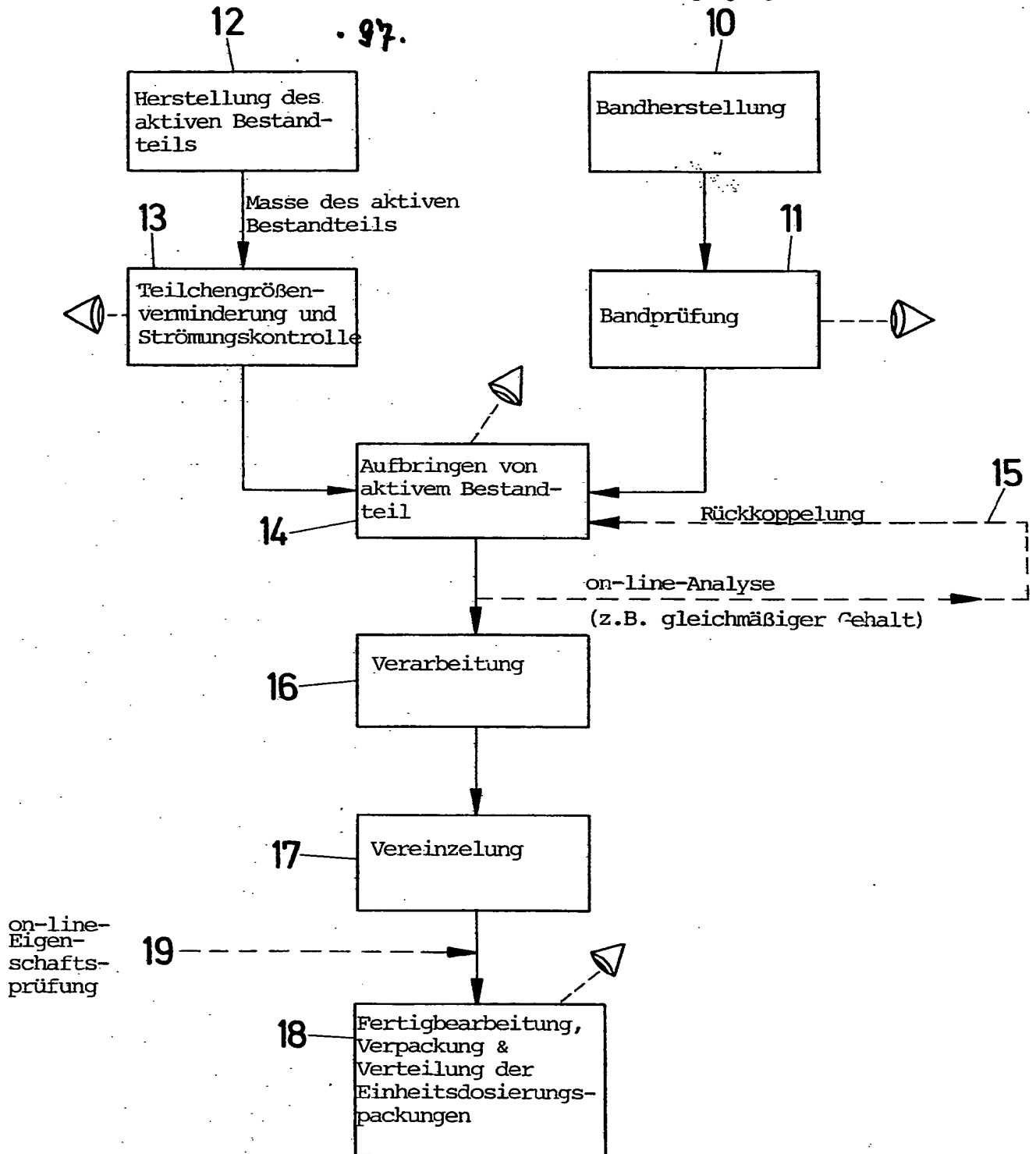
Wie bereits ausgeführt, weisen die Dosierungsformen eine extrem genaue Freigaberate auf, die entsprechend den jeweiligen Erfordernissen einstellbar ist. Unabhängig davon, welches Freigabemuster betrachtet wird, zeigen die erfindungsgemäßen Dosierungsformen eine Genauigkeit der Freigaberate innerhalb eines solchen Musters, die über der herkömmlicher fester Dosierungsformen, beispielsweise Tabletten und Kapseln, liegt.

Fig. 7 zeigt grafisch die Überlegenheit der Freigaberate erfindungsgemäßer Dosierungsformen im Vergleich zu einer herkömmlichen festen oralen Dosierungsform, hier handelsüblichen Kapseln. In dem in Fig. 7 dargestellten Experiment wurden jeweils sechs statistisch ausgewählte herkömmliche Kapseln ^{und erfindungsgemäße Dosierungsformen} mit jeweils der gleichen Menge des gleichen aktiven Bestandteils in 100 ml künstlicher Magenflüssigkeit, U.S.P. (ohne Enzym) eingebracht. Die Flüssigkeit wurde unter Rühren auf 37° C gehalten. Die Flüssigkeit in jedem Reaktionsgefäß wurde konstant gefiltert und durch Strömungszellen eines Spektrophotometers geleitet.

Die Absorption der Flüssigkeiten wurde in Minutenabständen ausgelesen und für jede Ablesung wurde der Prozentsatz des gelösten aktiven Bestandteils berechnet. In Fig. 7 sind die Kurven für die sich am schnellsten und am langsamsten auflösende Probe jeder Gruppe eingezeichnet und die schraffierte Fläche dazwischen überdeckt die verbleibenden vier Proben. Aus Fig. 7 ergeben sich zwei Schlüsse. Zunächst lösen sich die erfindungsgemäßen Dosierungsformen wesentlich schneller als die herkömmlichen Kapseln auf. Zweitens ist die Variation unter den sechs Proben der erfindungsgemäßen Dosierungseinheiten ganz erheblich geringer als die unter den herkömmlichen geprüften Kapseln. Diese Ergebnisse zeigen deutlich die verbesserte Bestimmtheit der Freigabe, die eine charakteristische Eigenschaft der erfindungsgemäßen Dosierungsformen ist.

Die in Fig. 8 dargestellten Blutspiegelkurven vergleichen ebenfalls die erfindungsgemässen Dosierungsformen mit herkömmlichen, die gleiche Menge des gleichen aktiven Bestandteils enthaltenden Kapseln. Die Blutspiegelkurven sind theoretisch gezeichnet, basierend auf zwei Eingaberaten in ein pharmacokinetisches Modell mit einer Kammer. Die Blutspiegelkurven basieren auf einer theoretischen 100%igen Absorption der Menge des von der Dosierungsform freigegebenen aktiven Bestandteile zu einem Zeitpunkt und sind somit proportional der Auflösungsrate. Der Unterschied zwischen den Blutspiegelkurven ist somit eine Funktion der Auflösungsraten. Aus Fig. 8 ist ersichtlich, dass die erfindungsgemässen Dosierungsformen nicht nur schneller wirksame Blutspiegel erreichen sondern auch einen höheren Blutspiegel des aktiven Bestandteils erreichen als die herkömmlichen Kapseln. Die Fähigkeit, einen höheren Blutspiegel des aktiven Bestandteils schneller zu erreichen, ist ein wesentlicher Vorteil, insbesondere bezüglich der Verwertung bestimmter Arten chemotherapeutischer Mittel, beispielsweise Antibiotika, herzmuskelaktiver Mittel und ähnlichem.

89
Leerseite



--- MONITOR

P 26 56 387.1
 Hoffmann-La Roche & Co. AG
 1A-48 682

FIG.1

709826/1034

2656387

90.

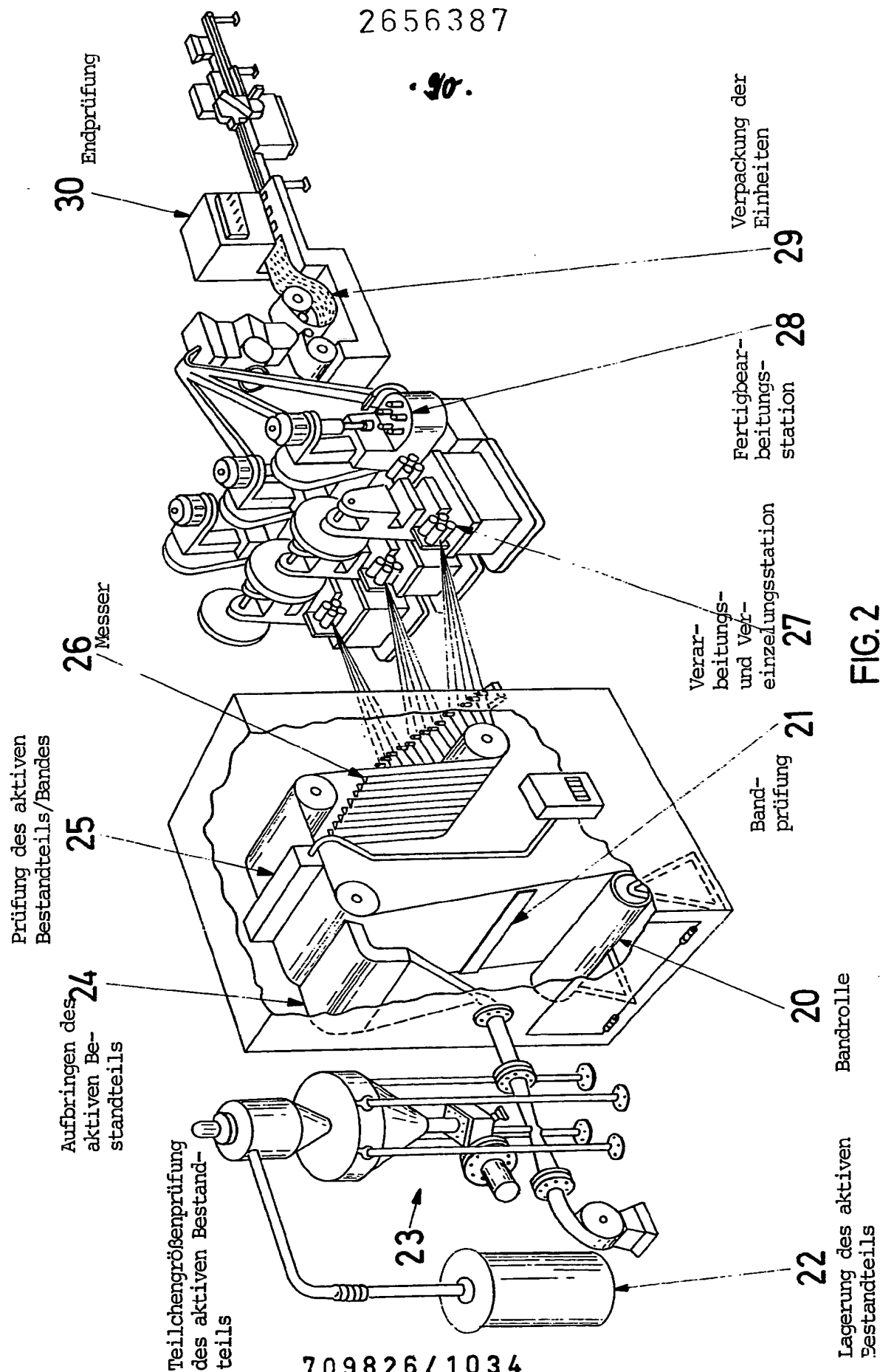


FIG. 2

709826/1034

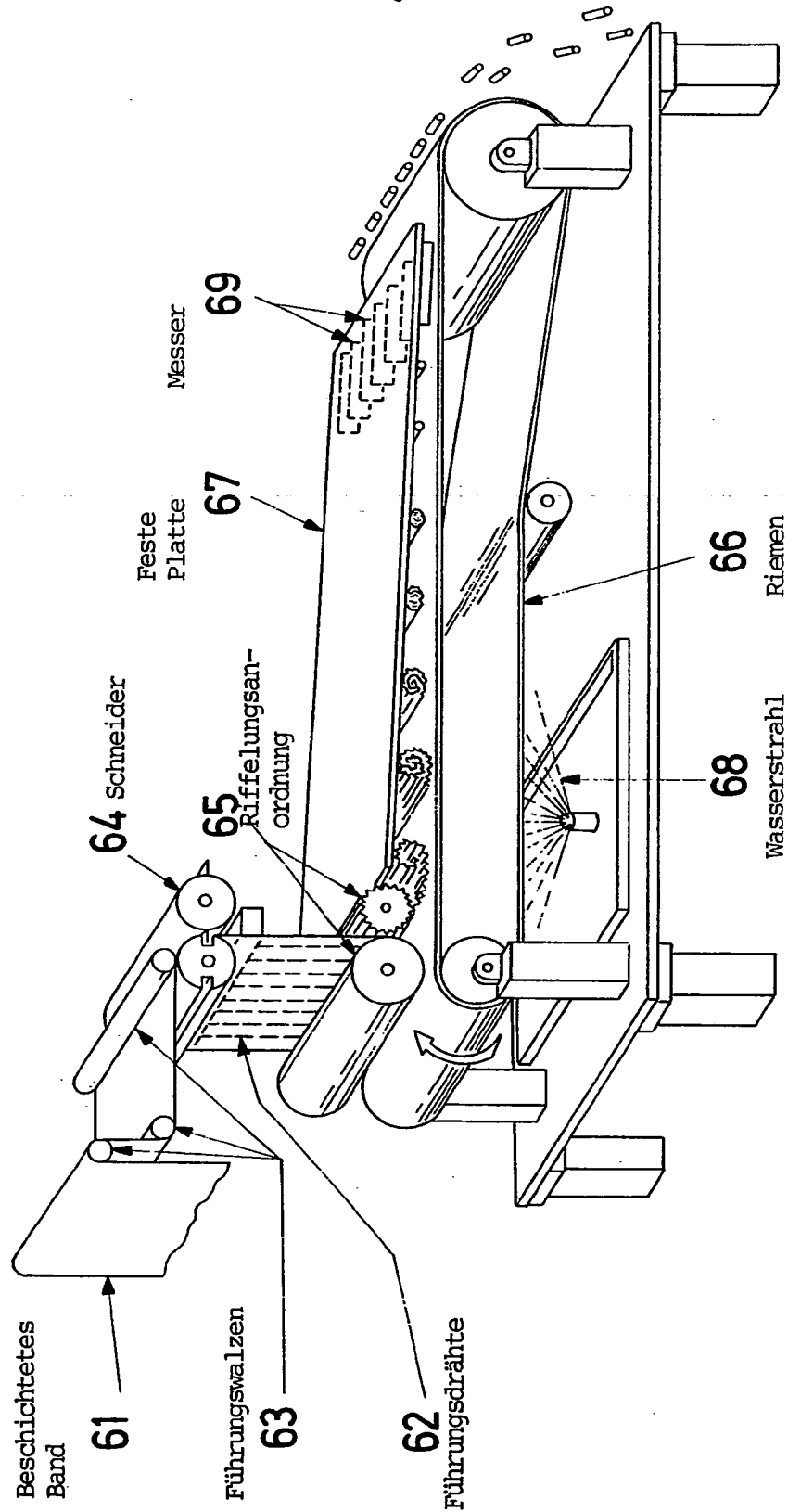
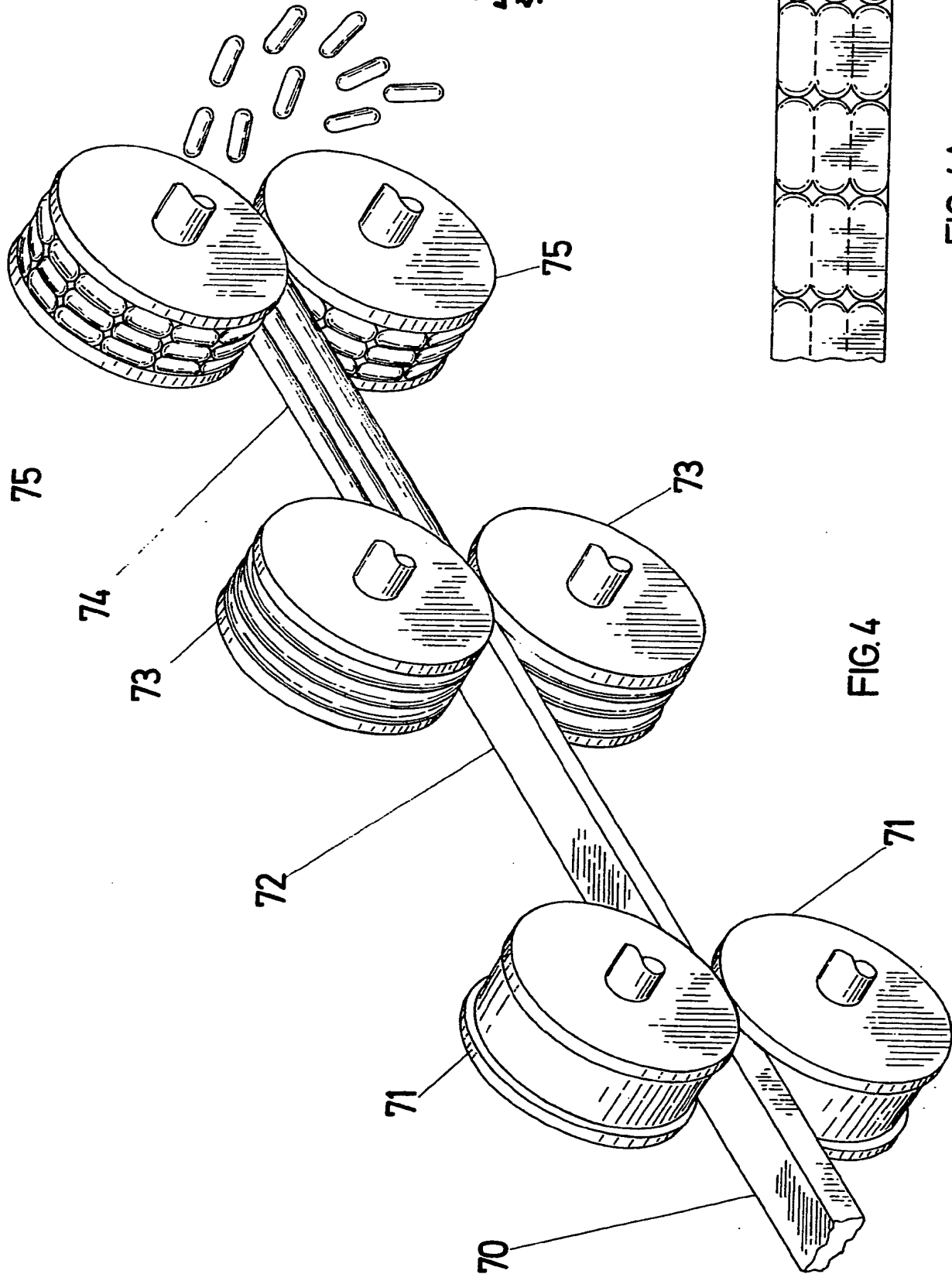


FIG. 3

2656387

. 92.



709826/1034

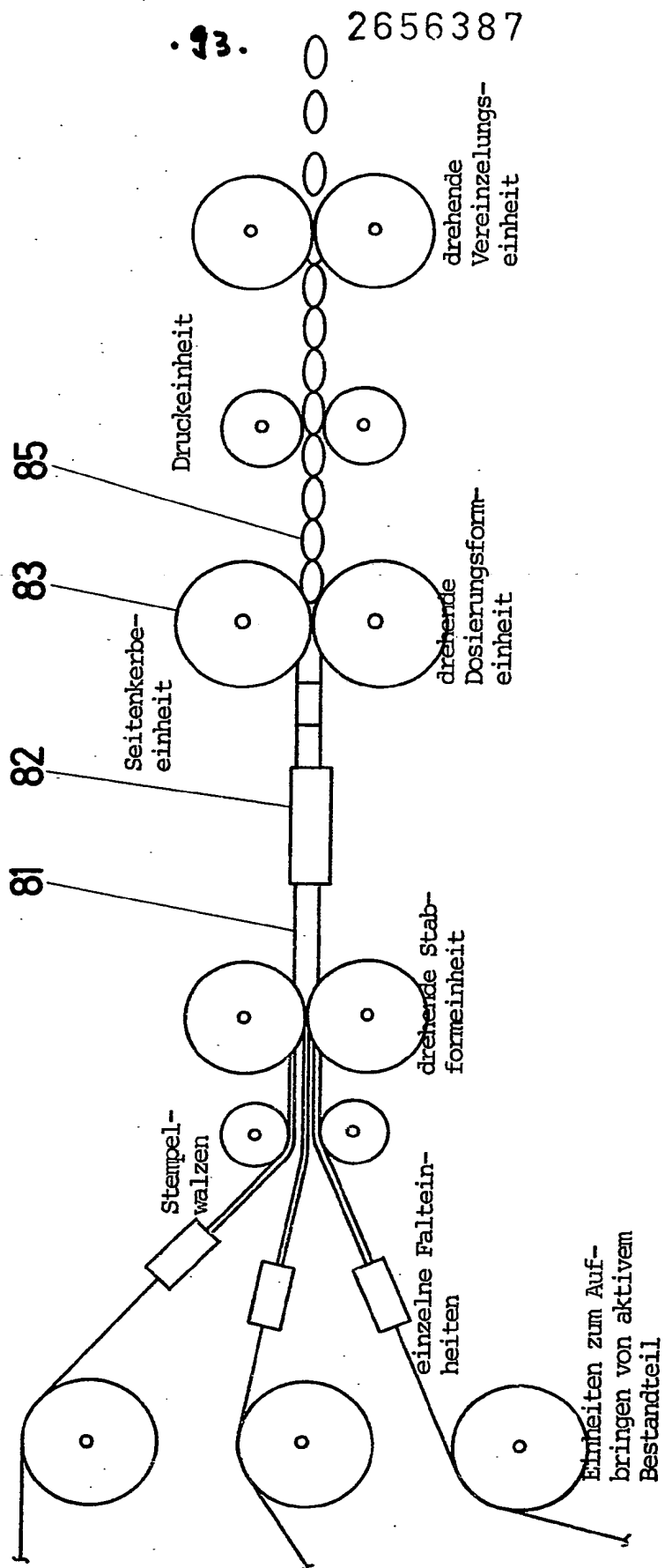


FIG. 5

709826/1034

2656387

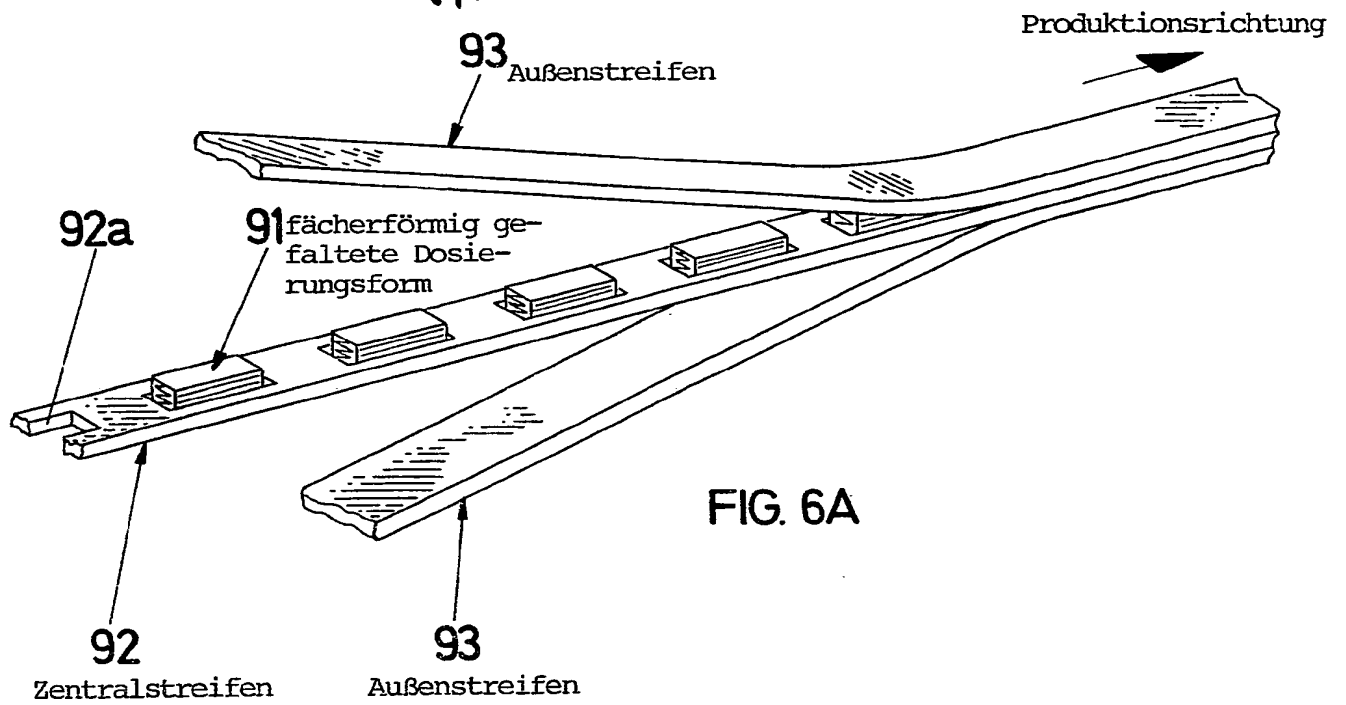


FIG. 6A

kontinuierlicher Streifen

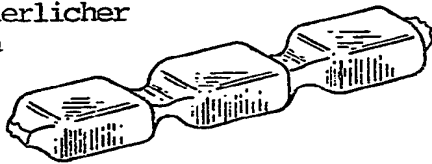


FIG. 6B

Einheitsdosierungsform



FIG. 6C

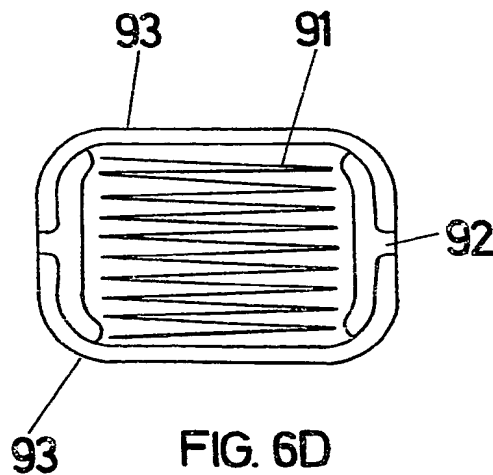


FIG. 6D

709826/1034

2656387

• 95 •

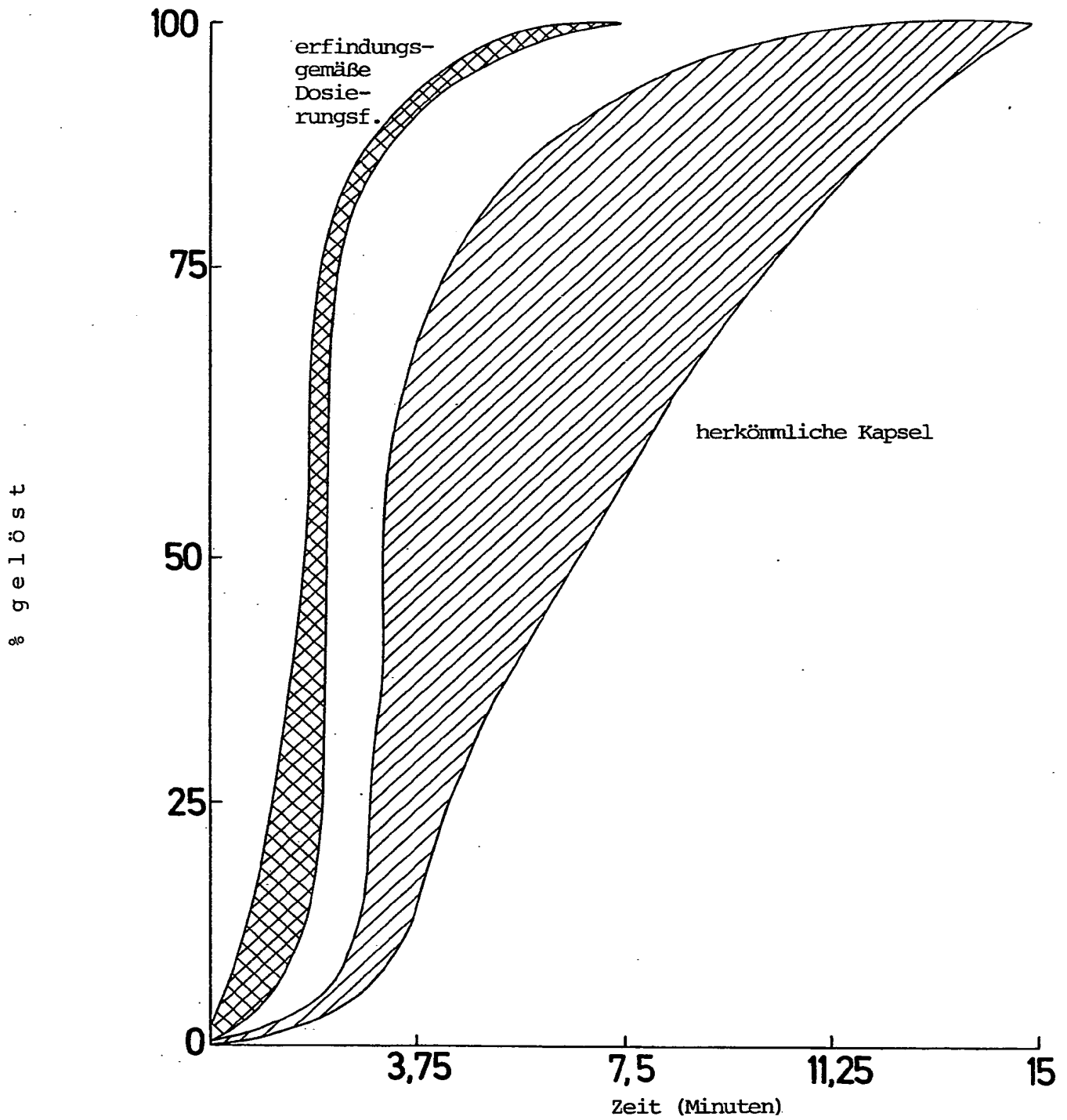


FIG.7

709826/1034

2656387

- 96.

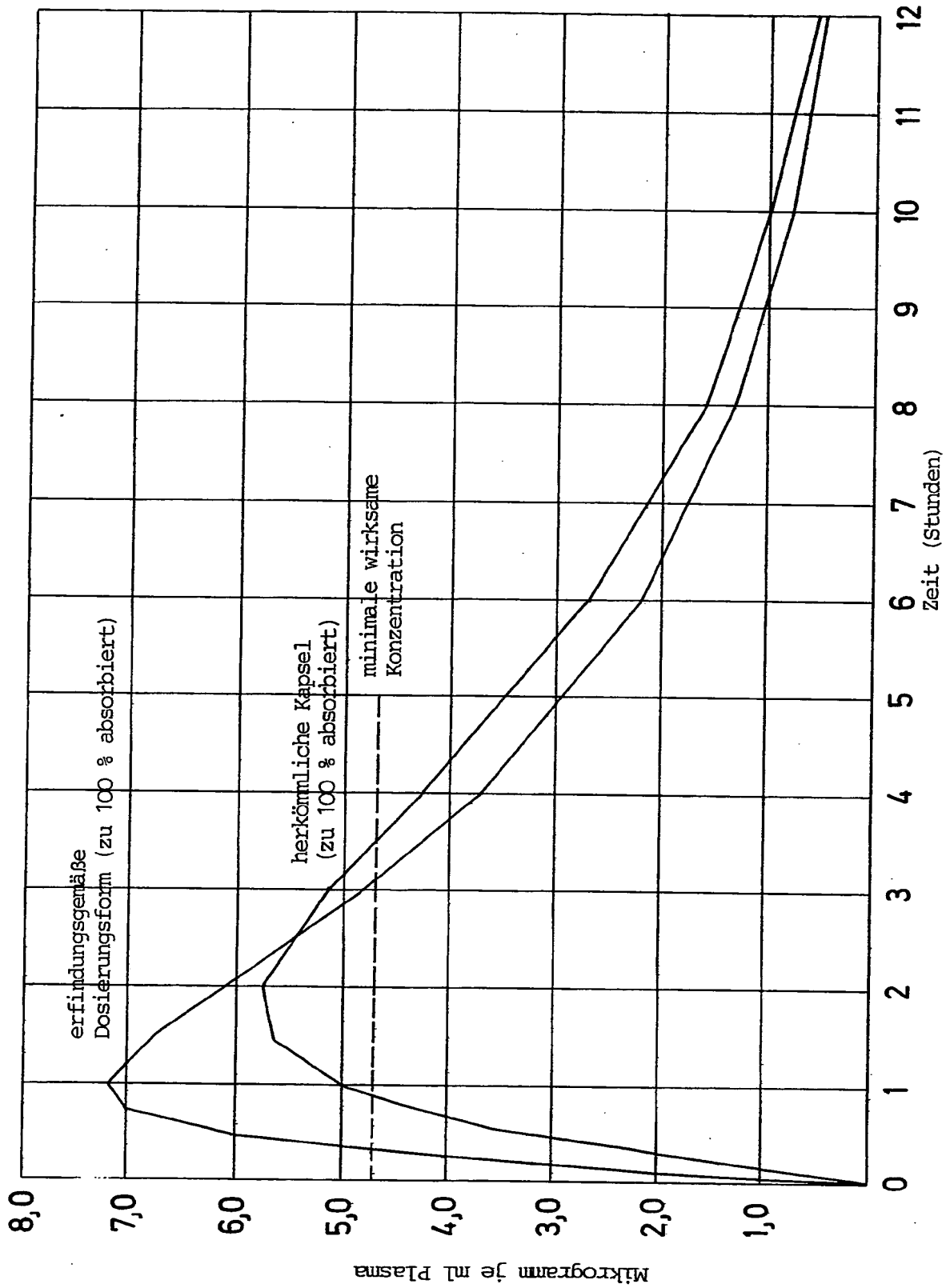


FIG.8

709826/1034